

Terapia klopidogrelem w badaniach klinicznych

The clopidogrel therapy in clinical trials

Magdalena Kieszowska¹, Stanisław Szczerbiński², Małgorzata Molska¹, Zofia Grąbczewska¹,
Aldona Kubica³

¹Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera, Bydgoszcz,
Uniwersytet Medyczny im. Mikołaja Kopernika, Toruń

²Opolskie Centrum Ratownictwa Medycznego

³Katedra i Zakład Promocji Zdrowia, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera, Bydgoszcz,
Uniwersytet Medyczny im. Mikołaja Kopernika, Toruń

Streszczenie

Podstawą wytycznych dotyczących leczenia ostrych zespołów wieńcowych (ACS) są głównie wyniki dużych badań klinicznych służących ocenie wpływu poszczególnych metod terapeutycznych na klinicznie istotne punkty końcowe (ryzyko zgonu, zawał serca, nawrót niedokrwienia). Duży odsetek incydentów ponownego zamknięcia naczynia po skutecznej reperfuzji stanowi uzasadnienie dla podawania leków przeciwplateletowych w ostrej fazie zawału serca z uniesieniem odcinka ST. Leki te należą do jednej z ważniejszych grup we współczesnej farmakoterapii. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego preferowanymi doustnymi lekami przeciwplateletowymi, inhibitorami receptora płytkowego P2Y₁₂, u pacjentów z ACS są prasugrel i ticagrelor. Jednak w wielu krajach najczęściej stosowanym lekiem z tej grupy pozostaje klopidogrel.

Słowa kluczowe: zawał serca, leczenie przeciwplatetowe, klopidogrel, badanie kliniczne

Hematologia 2014; 5, 3: 239–244

Abstract

The guidelines concerning treatment of acute coronary syndromes (ACS) resist mainly on results of big clinical research, evaluating influence individual therapeutic method on clinically important end-points (risk of death, heart infarct, ischemic return). Big percentage of incident of secondary closure of vessel after efficient reperfusion present substantiation for feeding antiplatelet medications in acute phase of ST elevation myocardial infarction. These medications belong to one of the most important group in modern pharmacotherapy. According to current guidelines of European Society of Cardiology, preferred oral antiplatelet medications, inhibitors of antiplatelet receptor P2Y₁₂ in patients with ACS are prasugrel and ticagrelor. However in many countries clopidogrel is still most often applied medication from this group.

Key words: myocardial infarction, antiplatelet treatment, clopidogrel, clinical research

Hematologia 2014; 5, 3: 239–244

Adres do korespondencji: Magdalena Kieszowska, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera, ul. Jagiellońska 13–15, 85–067 Bydgoszcz, tel. 52 585 33 00, faks: 52 585 33 08, e-mail: kmagda7@plusnet.pl

Wprowadzenie

Aktywacja płytek krwi spowodowana pęknięciem blaszki miażdżycowej leży u podłoża ostrych incydentów wieńcowych (ACS, *acute coronary syndromes*). Mechanizm ten stanowi bezpośrednią przyczynę zmniejszenia przepływu krwi w tętnicy wieńcowej lub jego całkowitego ustania, co klinicznie objawia się jako ACS. Dla potrzeb klinicznych, implikujących strategię leczenia, wyodrębnia się niestabilną chorobę wieńcową i zawał serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-elevation myocardial infarction*), łącznie zaliczane do grupy ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS), oraz zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*) [1]. Podstawę farmakoterapii chorych na ACS poddawanych przezskórnym zabiegom rewaskularyzacyjnym (PCI, *percutaneous coronary intervention*) stanowią leki antyagregacyjne. Obok kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) zaleca się stosowanie inhibitorów płytkowego receptora P2Y₁₂. Obecnie są zarejestrowane następujące leki z tej grupy: tiklopidyna, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor. Bliska jest także rejestracja kangreloru. Tiklopidyna, ze względu na poważne działania niepożądane, praktycznie już nie jest stosowana. W populacji chorych na ACS nowe leki przeciwplatekcyjne — prasugrel i tikagrelor — są zdecydowanie skuteczniejsze niż klopidogrel, jednak w wielu krajach z przyczyn ekonomicznych pozostaje on najczęściej stosowanym lekiem z tej grupy.

Modele terapii przeciwplatekowej w zawał serca

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) preferowanymi dostępnymi lekami przeciwplatekowymi, inhibitorami receptora płytkowego P2Y₁₂, u pacjentów z ACS są prasugrel i tikagrelor. Podstawą tych rekomendacji są wyniki badań TRITON-TIMI 38 (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38*) i PLATO (*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*). Proponowana nowa strategia leczenia opiera się na zastąpieniu dawki nasycającej (600 mg) klopidogrelu, podawanego przy przyjęciu do pracowni hemodynamiki, dawką nasycającą prasugrelu (60 mg) lub tikagreloru (180 mg), podawaną w pracowni hemodynamiki odpowiednio po badaniu angiograficznym lub bezpośrednio przy przyjęciu.

Tikagrelor może być zastosowany wcześniej, przed badaniem angiograficznym, oraz po wcześniejszym podaniu klopidogrelu. Mimo opóźnienia w podaniu dawek nasycających prasugrelu i tikagreloru efekt przeciwplatekowy jest silniejszy i zazwyczaj pojawia się szybciej niż po podaniu 600 mg klopidogrelu w fazie przedszpitalnej. Potwierdzono wyższą skuteczność tych leków w zapobieganiu zakrzepicy w stenozie u pacjentów poddawanych PCI i innych incydentów niedokrwienych z równoczesnym zwiększeniem ryzyka powikłań krwotocznych. Oba leki wskazują również wyższą skuteczność w porównaniu z klopidogrelem w zapobieganiu wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, dlatego mają wyższy poziom rekomendacji w terapii STEMI (IB) niż klopidogrel (IC). Obecnie zalecana terapia prasugrelem i tikagrelem powinna być kontynuowana przez co najmniej 12 miesięcy, w dawkach podtrzymujących 10 mg (prasugrel), 90 mg 2 razy/dobę (tikagrelor), niezależnie od rodzaju implantowanego stentu, z rozważeniem wydłużenia okresu terapii prasugrelem na ponad 15 miesięcy po implantacji stentu powlekanego lekami antyproliferacyjnymi (DES, *drug-eluting stent*) [2]. Wdrożenie nowych leków antyagregacyjnych jest rekomendowane u pacjentów, którzy nie otrzymali klopidogrelu w leczeniu przedszpitalnym, u chorych leczonych klopidogrelem, u których dotychczasowe leczenie okazało się nieskuteczne, u chorych ze współistniejącą cukrzycą oraz u pacjentów z niejednoznacznością diagnozą STEMI. Stosowanie klopidogrelu w Polsce ma głównie uwarunkowania ekonomiczne wynikające z braku refundacji zarówno prasugrelu, jak i tikagreloru. Model terapii stanowiący połączenie ASA w dawce 300 mg i klopidogrelu w dawce nasycającej 600 mg pozostaje zatem najczęściej stosowaną, chociaż z punktu widzenia obowiązujących zaleceń — niepreferowaną, metodą inicjacji leczenia antyagregacyjnego chorych na ACS. W odniesieniu do stosowania klopidogrelu dostępne dane kliniczne wskazują, że leczenie podtrzymujące warto rozpocząć od dawki 150 mg/dobę, z przejściem do standardowej dawki 75 mg/dobę po pierwszym tygodniu od pierwotnej PCI. Znajduje to potwierdzenie w aktualnych zaleceniach ESC. Jednocześnie w wytycznych europejskich (AHA, *American Heart Association*) i amerykańskich (ACC, *American College of Cardiology*) rekomenduje się stosowanie ASA u wszystkich chorych ze STEMI bez przeciwwskazań do przyjmowania go w dawce nasycającej 150–300 mg, doustnie (250–500 mg dożylnie), a następnie kontynuację terapii dawką 75–100 mg/dobę [1].

Klopidogrel w badaniach klinicznych

Zastosowanie pochodnych tienopirydyny znacznie poprawiło rokowanie pacjentów z ACS oraz po wszczęciu stentu wieńcowego. Należący do tej grupy klopidogrel jest prolekiem metabolizowanym w 94–98% w wątrobie przy współdziałaniu enzymów należących do rodziny cytochromu P450. Główny produkt jego metabolizmu to pochodna kwasu węglowego, która stanowi 85% procent, ale nie wpływa na agregację płytek. Jedynie 15% procent leku zostaje przekształcone do postaci czynnej. Kluczową rolę w dwuetapowym procesie powstawania aktywnego metabolitu klopidogrelu odgrywa enzym CYP2C19. Wiązanie reaktywnej grupy tiolowej aktywnego metabolitu z wolną cysteiną w miejscu aktywnym płytkowego receptora P2Y₁₂ blokuje go nieodwracalnie. W konsekwencji klopidogrel działa przez cały czas życia płytki, tj. 7–10 dni. Jego biodostępność, czyli szybkość wchłaniania leku, przekracza 50%, a okres półtrwania wynosi 7–8 godzin. Zahamowanie agregacji następuje po kilku godzinach od przyjęcia dawki nasycającej 600 mg. Dalsze dawkowanie klopidogrelu 75 mg/dobę hamuje agregację płytek indukowaną adenosynodifosforanem (ADP, *adenosine diphosphate*) i powoduje osiągnięcie stanu równowagi, który utrzymuje się 3–7 dni po zaprzestaniu podawania leku [3].

Efekt zastosowania klopidogrelu w połączeniu z ASA w leczeniu NSTE-ACS oceniono w badaniu CURE (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events*). Chorym leczonym ASA podawano dodatkowo placebo lub klopidogrel w dawce nasycającej 300 mg, a następnie terapię kontynuowano, stosując typową dawkę 75 mg/dobę [4]. W badaniu tym, w trakcie trwającej 9 miesięcy obserwacji, w porównaniu z samym ASA, podwójne zahamowanie aktywności płytek spowodowało 20-procentową znamiennej redukcję złożonego punktu końcowego w postaci zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów serca niezakończonych zgonem i udarów mózgu (9,3% v. 11%) [5]. Korzyść ta była szczególnie wyrażona w podgrupach pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem zgonu i/lub zawału serca. W grupie leczonej klopidogrelem wykazano również istotną redukcję częstości nawrotów niedokrwienia w pierwszych godzinach po włączeniu do badania. Ten korzystny efekt działania leku był także widoczny w grupie pacjentów poddawanych przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej (PCI-CURE) [4].

W badaniu CREDO (*Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation*) analizowano

skuteczność i bezpieczeństwo leczenia klopidogrelem w okresie 12 miesięcy oraz skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania nasycającej dawki klopidogrelu przed planowaną PCI [6]. U pacjentów poddanych PCI z implantacją stentu leczonych ASA i klopidogrelem dłużej niż 28 dni odnotowano redukcję częstości występowania punktu końcowego (8,5% v. 11,5%), który obejmował zgony, zawały serca i udary mózgu, w porównaniu z grupą przyjmującą ASA i placebo [7]. Korzyść wynikająca z podania nasycającej dawki klopidogrelu (300 mg) była jednak ograniczona jedynie do chorych, u których terapię tym lekiem rozpoczęto co najmniej 6 godzin przed zabiegiem PCI [6].

Badanie CAPRIE (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events*) to największa próba służąca porównaniu skuteczności klopidogrelu i ASA w zapobieganiu incydentom zakrzepowym u pacjentów z rozpoznaną chorobą miażdżycową, po przebytych przed ponad 35 dniami zawałami serca, przebytych przed ponad 6 miesiącami incydencie mózgowo-naczyniowym lub z chorobą tętnic obwodowych. Przewlekłe podawanie klopidogrelu wiązało się z 8,7-procentowym obniżeniem ryzyka wystąpienia incydentów naczyniowych (roczne ryzyko 5,32% w przypadku klopidogrelu i 5,83% w przypadku ASA). W badaniu wykazano, że w porównaniu z ASA, w przeliczeniu na 1000 chorych, podawanie klopidogrelu w prewencji wtórnej pozwala zapobiec dodatkowo 5 poważnym incydentom klinicznym rocznie [8]. Korzyść ta była najsilniej wyrażona w grupach wysokiego ryzyka, tj. u pacjentów po przebytych zabiegach pomostowania aortalno-wieńcowego, z cukrzycą, z miażdżycą tętnic obwodowych czy też zaburzeniami gospodarki lipidowej. Największe różnice stwierdzono w podgrupie osób z chorobami tętnic obwodowych (3,71% v. 4,86%) [9]. Klopidogrel okazał się zatem skuteczniejszy od ASA w zapobieganiu powikłaniom o typie aterotrombozy, zwłaszcza w grupach szczególnie wysokiego ryzyka, czyli u chorych na cukrzycę, z hiperlipidemią, po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*) czy u pacjentów po przebytych epizodach naczyniowych [10]. Przyjmowanie klopidogrelu było niezależnym czynnikiem obniżającym ryzyko wystąpienia zawału serca w okresie prowadzonej obserwacji [8].

Synergistyczny wpływ klopidogrelu, podawanego łącznie z ASA, oceniano u chorych z ostrym STEMI leczonych fibrynolitycznie w dwóch dużych badaniach — CLARITY-TIMI-28 (*Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction*) oraz COMMIT-CCS-2

(*Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial-Second*) [5]. W badaniu CLARITY oceniono wpływ dołączenia kłopidogrelu do standardowego leczenia ASA i lekiem fibrynolitycznym u pacjentów z rozpoznaniem STEMI i bólem trwającym krócej niż 12 godzin. Badanie koronarograficzne wykonano w czasie 48–192 godzin od momentu włączenia do badania. Punkt końcowy stanowiła obecność okluzji tętnicy odpowiedzialnej za zawał (TIMI 0/1), zgon lub ponowny zawał serca przed badaniem angiograficznym. Pod wpływem leczenia kłopidogrelem (dawką nasycającą 300 mg) uzyskano ograniczenie częstości występowania punktu końcowego, składającego się z przypadków zamknięcia tętnicy odpowiedzialnej za zawał (IRA, *infarct-related artery*), zgonów i ponownych zawałów serca, bez zwiększenia liczby incydentów krwotocznych lub incydentów mózgowo-naczyniowych [5]. W subanalizie badania CLARITY-TIMI-28, obejmującej 1863 pacjentów z badania CLARITY-TIMI poddawanych zabiegowi PCI, potwierdzono także korzyść z wczesnej terapii kłopidogrelem przed zabiegami kardiologii interwencyjnej. Podanie dawki nasycającej 300 mg i kontynuacja leczenia dawką 75 mg/dobę pozwoliły na istotne obniżenie ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, ponownego zawału serca oraz udaru mózgu po zabiegu PCI w trakcie obserwacji trwającej 30 dni (kłopidogrel 3,6% *v.* placebo 6,2%) [11].

W badaniu COMMIT-CCS-2 w trwającej 30 dni obserwacji zbadano wpływ dołączenia kłopidogrelu do standardowej terapii ostrego zawału serca, leczonego i nieleczonego fibrynolitycznie [5]. U pacjentów z rozpoznaniem STEMI, u których objawy trwały krócej niż 24 godziny, podstawę leczenia farmakologicznego stanowiły ASA w dawce 162 mg/dobę oraz kłopidogrel (lub placebo) w dawce początkowej 75 mg i następnie 75 mg/dobę przez miesiąc. U 75% pacjentów zastosowano leczenie heparyną, u 50% — leczenie fibrynolityczne. Najważniejszym wynikiem badania było wykazanie istotnej przewagi strategii leczenia opartej na dodatkowo podawanym kłopidogrelem nad standardową terapią zawału serca. Pacjenci z grupy poddanej terapii tym lekiem charakteryzowali się istotnie mniejszą śmiertelnością (7,5% *v.* 8,1%) i wyraźnie niższym odsetkiem ponownego zawału serca (2,1% *v.* 2,4%). Uzyskano bardzo istotną statystycznie redukcję występowania złożonego punktu końcowego — zgonu, zawału serca lub udaru mózgu (9,2% *v.* 10,1%). Korzyści te występowały szczególnie wyraźnie w podgrupie, w której lek zastosowano jak najwcześniej od początku dolegliwości,

niezależnie od rodzaju stosowanego jednocześnie leczenia farmakologicznego i wyjściowej charakterystyki pacjentów [12]. W badaniach CLARITY-TIMI-28 i COMMIT potwierdzono korzyści z podwójnej terapii przeciwplateletowej w skojarzeniu z lekiem fibrynolitycznym i heparyną u chorych ze STEMI [11, 13]. W badaniu COMMIT korzyści ze stosowania kłopidogrelu w dawce 75 mg/dobę obserwowano już w pierwszych 24 godzinach badania [13].

Efekt dawki kłopidogrelu w badaniach klinicznych

Pozycja kłopidogrelu w redukcji ryzyka wystąpienia powikłań niedokrwiennych jest niepodważalna. Korzyści podwójnej terapii przeciwplateletowej można uzyskać nie tylko, wydłużając czas jej trwania, co potwierdzono w wynikach badań PCI-CURE i CREDO, ale również w efekcie zwiększenia dawki leku.

W badaniu ISAR-CHOICE (*Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect*) potwierdzono możliwość osiągnięcia szybszego i pełniejszego efektu przeciwplateletowego w przypadku zastosowania dużych dawek wysycających (600 mg, 900 mg), w porównaniu z dawką 300 mg. Dawka 900 mg nie wykazała jednak silniejszego efektu hamowania agregacji płytek w 4. godzinie od podania kłopidogrelu niż dawka 600 mg [12]. W badaniu ISAR-CHOICE 2 stwierdzono, że stosowanie większych dawek w terapii przewlekłej (150 mg/d.) u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca pozwala na osiągnięcie silniejszego efektu przeciwplateletowego [14].

Określenie optymalnego dawkowania ASA i kłopidogrelu u pacjentów z chorobą wieńcową, z rozpoznaniem STEMI, dławicą piersiową lub NSTEMI było celem badania CURRENT OASIS-7 (*Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions*) [7]. Zastosowana terapia większymi dawkami kłopidogrelu (dawka nasycająca 600 mg, dawka podtrzymująca do 7. doby — 150 mg, dawka podtrzymująca od 8. doby — 75 mg), w porównaniu ze standardowymi dawkami kłopidogrelu (dawka nasycająca 300 mg, dawka podtrzymująca 75 mg), w trwającej 30 dni obserwacji wiązała się ze znamionym obniżeniem ryzyka zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów serca i udarów niedokrwiennych o 14% oraz istotnym obniżeniem ryzyka zawału serca i potwierdzonej angiograficznie zakrzepicy w stencie odpowiednio o 21% i 46% [15].

W badaniu ARMYDA-2 (*Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty*) oceniono redukcję wystąpienia złożonego punktu końcowego, w postaci zgonu, zawału serca lub ponownej rewaskularyzacji, po podaniu dużej dawki klopidogrelu 4–8 godzin przed planowym zabiegiem PCI w czasie trwającej 30 dni obserwacji w porównaniu z tym samym parametrem w grupie pacjentów leczonych dawką standardową (4% v. 12%). Efekt ten wiązano z ograniczeniem wystąpienia pozabiegowego wzrostu wartości enzymów nekrotycznych mięśnia sercowego [16]. Korzyści ze strategii zastosowania ponownej dawki wysycającej klopidogrelu wykazała również analiza *post hoc* badania PCI-CLARITY, w którym pacjenci otrzymujący w sposób zaślepiony dawkę 300 mg klopidogrelu, a w czasie PCI — następną dawkę nasycającą charakteryzowali się najniższym ryzykiem powikłań niedokrwiennych w okresie prowadzonej obserwacji [17].

W badaniu ALBION (*Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet activation, Inflammation and Ongoing Necrosis*) zaobserwowano korzyści wynikające z zastosowania większych dawek wysycających klopidogrelu (600 mg, 900 mg) w grupie pacjentów z rozpoznaniem NSTEMI-ACS. Wykazano także, że zastosowanie dużych dawek wiązało się z uzyskaniem szybszego i pełniejszego zahamowania aktywności płytek krwi w porównaniu z dawką nasycającą 300 mg. Potwierdzono również redukcję ryzyka wzrostu stężenia enzymów nekrotycznych mięśnia sercowego w pierwszych 24 godzinach od włączenia terapii wraz ze zwiększeniem dawki nasycającej. Między badanymi grupami pacjentów nie wykazano natomiast różnicy w zakresie częstości wystąpienia klinicznych powikłań niedokrwiennych [18].

Podsumowanie

Poprawa metod reperfuzji w ostrym zawałe serca pozwoliła na zwiększenie drożności tętnicy odpowiedzialnej za zawał. Wpływ leków przeciwplateletowych przekłada się na zmniejszenie śmiertelności o 7% po podaniu ASA z klopidogrelem, co wykazano w badaniu COMMIT-CCS-2 [4]. W badaniu CLARITY dowiedziono, że klopidogrel w dawce nasycającej 300 mg podawany pacjentom w karetce pogotowia — w porównaniu z grupą chorych otrzymujących lek w szpitalu — powodował zarówno szybszą normalizację odcinka ST w zapisie EKG, jak i rzadszą obecność całkowitej okluzji naczynia odpowiedzialnego za zawał stwierdzaną w badaniu koronarograficznym przed PCI

[19]. W badaniach CREDO i CAPRIE w grupie chorych otrzymujących ASA i klopidogrel odnotowano zmniejszenie częstości występowania punktu końcowego, który obejmował zgony, zawały serca i udary mózgu, w porównaniu z grupą przyjmującą ASA i placebo [5]. Badacze CURE w grupie leczonej klopidogrelem potwierdzili zmienną redukcję złożonego punktu końcowego w postaci zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów serca niezakończonych zgonem i udarów mózgu. Podobne obserwacje dotyczyły badania PCI-CURE.

Chociaż w populacji chorych z ACS nowe leki przeciwplatetowe (prasugrel, tikagrelor) są skuteczniejsze niż klopidogrel, to jednak ich stosowanie jest obarczone wyższym ryzykiem występowania powikłań krwotocznych. Natomiast klopidogrel to lek bezpieczniejszy, o udowodnionej skuteczności i zdecydowanie większej dostępności ze względu na uwarunkowania ekonomiczne. W efekcie pozostaje najczęściej stosowanym inhibitorem receptora P2Y₁₂ w Polsce.

Piśmiennictwo

1. Witkowski A. Leczenie przeciwplatetowe w ostrych zespołach wieńcowych *Antiplatelet treatment in acute coronary syndromes*. *Folia Cardiol.* 2005; 9: 585–593.
2. Dudek D., Filipiak K.J., Stepinska J. i wsp. New model of the optimal oral antiplatelet treatment in patients with the ST-segment elevation myocardial infarction in Poland. *Polish Cardiac Society statement*. *Kardiologia*. Pol. 2011; 69: 986–994.
3. Komosa A., Siniawski A., Lesiak M., Grajek S. Problemy współczesnej terapii przeciwplatekowej. *Post. Kardiologia Interw.* 2010; 6: 21–29.
4. Budaj A., Yusuf S., Mehta S.R. i wsp. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation* 2002; 106: 1622–1626.
5. Prazeres de SA E., Ferreira R. Leczenie przeciwplatetowe w świeżym zawałe serca — rosnące znaczenie klopidogrelu. *The European Cardiologist Journal* by fax 20.07.06.
6. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. 3rd i wsp.; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation: early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411–2420, Errata w: *JAMA* 2003; 289: 987.
7. Grześk G., Kubica A., Grześk E., Kozłowski M., Kochman W. Kwas acetylosalicylowy i klopidogrel w leczeniu choroby wieńcowej. *Folia Cardiol. Excerpta* 2009; 6: 310–316.
8. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
9. Gaciong Z. Klopidogrel w połączeniu z aspiryną w porównaniu do samej aspiryny w prewencji epizodów aterosklerozy. Wyniki badania CHARISMA. Bhatt D.L., Fox K.A.A., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354. 12.04.2006.

http://www.ptkardio.pl/Klopidogrel_w_polaczeniu_z_aspiryna_w_porownaniu_do_samej_aspiryny_w_prewencji_epizodow_aterotrombozy_Wyniki_badiana_CHARISMA_-638

10. Grzešek G., Koziński M., Navarese E.P. i wsp. Kwas acetylosaliicylowy — podstawa leczenia przeciwplateletowego. *Folia Cardiol. Excerpta* 2011; 1: 49–61.
11. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. i wsp. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005; 294: 1224–1232.
12. Von Beckerath N., Taubert D., Pogatsa-Murray G. i wsp. Results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel. *Interventional cardiology. Circulation* 2005; 112: 2887.
13. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P.; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2005; 366: 1607–1621.
14. Von Beckerath N., Kastrati A., Wiecek A. A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1814–1819.
15. Koziński M., Grzešek G., Kubica J. Optymalna terapia przeciwplateletowa i przeciwzakrzepowa u pacjentów z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST. *Kardiol. Pol.* 2012; 70: 206–212.
16. Patti G., Colonna G., Pasceri V. i wsp. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention. Results From the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) Study. *Circulation* 2005; 111: 2099–2106.
17. Moliterno D.J., Steinhilb S.R. Clopidogrel for percutaneous coronary revascularization: time for more pretreatment. *JAMA* 2005; 294: 1271–1273.
18. Montalescot G., Sideris G., Meuleman C. i wsp. 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.
19. Grajek S. List do „Kardiologii Polskiej” w sprawie „optymalnego leczenia zawału serca” Letter to „Kardiologia Polska” concerning ‘optimal treatment of myocardial infarction’. *Kardiol. Pol.* 2012; 70: 213–214.