

# Nowy model optymalnego doustnego leczenia przeciwplatekowego pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST w Polsce — odpowiedź autorów

New model of the optimal oral antiplatelet treatment in patients with the ST-segment elevation myocardial infarction in Poland — authors' reply

Dariusz Dudek<sup>1</sup>, Krzysztof J. Filipiak<sup>2</sup>, Janina Stępińska<sup>3</sup>, Artur Dziewierz<sup>1</sup>, Andrzej Budaj<sup>4</sup>, Maciej Lesiak<sup>5</sup>, Adam Witkowski<sup>6</sup>, Wiktor Kulickowski<sup>7</sup>, Grzegorz Opoliski<sup>2</sup>, Waldemar Banasiak<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Zakład Hemodynamiki i Angiokardiografii, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków

<sup>2</sup>I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

<sup>3</sup>Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej, Instytut Kardiologii, Warszawa

<sup>4</sup>Klinika Kardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Grochowski, Warszawa

<sup>5</sup>I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Poznań

<sup>6</sup>Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Instytut Kardiologii, Warszawa

<sup>7</sup>III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

<sup>8</sup>Ośrodek Chorób Serca, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką, Wrocław

Dziękujemy Panu Profesorowi Stefanowi Grajkowi [1] i Panu Doktorowi Markowi Kozińskiemu i wsp. [2] za zainteresowanie dokumentem opublikowanym w ubiegłorocznym, wrześniowym numerze „Kardiologii Polskiej” [3]. Jako autorzy opracowania mamy świadomość, że nie porusza on wszystkich, skądinąd bardzo ważnych, zagadnień związanych z leczeniem przeciwplatekowym ostrych zespołów wieńcowych (OZW). Na przykład, czy monitorować leczenie przeciwplatekowe metodami laboratoryjnymi?, czy w wyborze leków posiłkować się metodami genotypowania?, czy i jak dokonywać wyboru leku na podstawie profilu klinicznego pacjenta oraz w odniesieniu do wyników dodatkowych badań uzyskanych powyższymi metodami? Te pytania ze względu na praktyczną, a więc ograniczoną formę opracowania, a także niedostateczną ewidencję naukową pozostawiono bez odpowiedzi.

Trudno nie zgodzić się z proponowanym przez prof. Grajka [1] modelem stosowania leków przeciwplatekowych obejmującym podanie klopidogrelu w fazie przedszpitalnej z następnym podaniem dawki wysycającej tikagreloru. Z kolei nasza wiedza dotycząca bezpieczeństwa tej strategii postępowania, tj. podawania tikagreloru po wcześniejszym zastosowaniu klopidogrelu, szczególnie w rutynowo stosowanej w Polsce u pacjen-

tów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) dawce wysycającej 600 mg, jest ograniczona. W badaniu PLATO w populacji pacjentów z STEMI dawkę wysycającą 600 mg i 300 mg przed randomizacją otrzymało odpowiednio 21,3% i 17,8% osób losowo włączonych do grupy leczonej tikagrelorem. Częstość zastosowania dawki 600 mg klopidogrelu przed randomizacją została przedstawiona błędnie przez dra Kozińskiego i wsp. [2] w tabeli 1, gdyż wartość 35,3% odnosi się do odsetka chorych, którzy otrzymali takie leczenie w okresie pierwszych 24 godzin (zarówno przed randomizacją, jak i po jej zakończeniu). Tym samym dane dotyczące zastosowania tikagreloru po wcześniejszym podaniu dawki wysycającej 600 mg klopidogrelu są ograniczone do grupy niespełna 801 chorych, w przypadku których — co istotne — nie są znane dokładne relacje czasowe między momentem zastosowania poszczególnych leków. Powyższe badanie nie odpowiada więc na pytanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa systemowego zastosowania tikagreloru po wcześniejszym rutynowym leczeniu 600 mg klopidogrelu. Przedstawiony model terapii pozostaje jednak nadal w pełnej zgodności z proponowaną w stanowisku ekspertów [3] możliwością podania tikagreloru u pacjentów leczonych uprzednio klopidogrelom. Na podstawie badań naukowych uważamy, że możli-

## 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 85, faks: +48 12 424 71 84, e-mail: mcdudek@cyfronet.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

wość stosowania tikagreloru po podaniu 300 mg lub 600 mg klopidogrelu jest dodatkową zaletą, ale nie ma wystarczających danych naukowych dla rekomendowania takiego postępowania jako standardowego.

Zgadza się, że istnieje pewna grupa chorych, u których nowe leki przeciwplatekcyjne nie powinny być rekomendowane ze względu na potencjalnie wysokie ryzyko krwawień — pacjenci leczeni fibrynolitycznie lub lekami z grupy antagonistów witaminy K (stanowisko to zostało opisane w naszym dokumencie). Ograniczeniem dla powszechniejszego wprowadzenia nowego modelu leczenia jest również koszt prasugrelu oraz tikagreloru i nadal ich mała dostępność. Dlatego też wdrożenie modelu B w opisanym stanowisku w „Kardiologii Polskiej” było szczególnie rekomendowane dla pacjentów, którzy nie otrzymali klopidogrelu przed rozpoczęciem transportu do pracowni hemodynamiki [3] z różnych powodów, w tym wątpliwości w diagnozie OZW. Jest to nadal znacząca grupa chorych, gdyż prawie 1/3 pacjentów z STEMI w Polsce nie otrzymuje dawki wysycającej 300–600 mg klopidogrelu przed przyjęciem do pracowni hemodynamiki (dane z rejestru PL-ACS dzięki uprzejmości prof. L. Polońskiego i dra M. Gierlotki). Wczesne wdrożenie leczenia klopidogrelem pozwala z całą pewnością na osiągnięcie mocniejszego efektu przeciwplatekowego w momencie samego zabiegu pierwotnej przeszłonej interwencji wieńcowej (PCI). Przypuszczenie to opiera się jednak głównie na wynikach pomiarów aktywności płytek krwi po zastosowaniu klopidogrelu u zdrowych ochotników i pacjentów ze stabilną dławicą piersiową. Co istotne, sam proces wchłaniania i aktywacji leku może przebiegać odmiennie u pacjentów ze STEMI ze względu na zaburzenia ukrwienia przewodu pokarmowego w trakcie stresu. Wyniki badania pilotażowego (66 pacjentów) oceniającego możliwość wdrożenia modelu B w codziennej praktyce klinicznej wskazują, że podanie dawki 60 mg prasugrelu w pracowni hemodynamiki (przed lub w trakcie koronarografii, mediana czasu od dawki wysycającej do PCI = 15 min) pozwala na osiągnięcie zbliżonego stopnia zahamowania agregacji płytek krwi w momencie rozpoczęcia PCI co dawka 600 mg klopidogrelu zastosowana przed transportem do pracowni hemodynamiki (mediana czasu od dawki wysycającej do PCI = 80 min) — odpowiednio 49% v. 55%;  $p > 0,1$  (oznaczenie przy użyciu PlateletWorks ADP kit<sup>®</sup>, Helena Laboratories, USA — dane dzięki uprzejmości dra T. Rakowskiego z Zakładu Hemodynamiki i Angiokardiografii IK CMUJ). Trudno natomiast zgodzić się z przedstawionym przez prof. Grajka stanowiskiem [1], że podanie prasugrelu przed badaniem koronarograficznym nie jest rekomendowane. Wytyczne europejskie nie precyzują dokładnie momentu podania prasugrelu u pacjentów kierowanych do pierwotnej PCI w STEMI. Natomiast zalecenia towarzystw amerykańskich wskazują, podobnie jak ma to miejsce w przypadku klopidogrelu, by podanie leku nastąpiło najwcześniej jak to możliwe. Zgadza się jednak, że podstawa dla tej rekomendacji jest jednak ograniczona, ponieważ w podgrupie pacjentów z STEMI w badaniu TRITON-TIMI-38 prasugrel był poda-

wany przed PCI tylko u 27% chorych, więc doświadczenie to dotyczy grupy 455 osób [4]. Dodatkowych informacji dostarczy z całą pewnością trwające aktualnie badanie ACCOAST, porównujące możliwość wczesnego zastosowania prasugrelu przed badaniem koronarograficznym z jego podaniem po badaniu koronarograficznym u pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) [5].

W przypadku pacjentów leczonych klopidogrelem wcześniej, a więc przed przyjęciem do pracowni hemodynamiki, problemem pozostaje wybór dalszego modelu terapii przeciwplatekowej — standardowa kontynuacja leczenia klopidogrelem lub możliwość zamiany na tikagrelor {zwiększony poziom zahamowania agregacji płytek krwi [6] i rekomendowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) [7]}, czy też zamiana leku na prasugrel (zwiększony poziom zahamowania agregacji płytek krwi, jednak brak danych naukowych na temat bezpieczeństwa tej strategii terapeutycznej dotyczących dużych grup pacjentów [8]). Ponadto warto podkreślić, że różnica w rekomendacji dla poszczególnych leków nie jest wynikiem różnicy ich skuteczności potwierdzonej w badaniach randomizowanych, ale głównie odmiennością kryteriów włączenia/wyłączenia w poszczególnych protokołach badań już przeprowadzonych. Tym bardziej interesujące będą wyniki dużych rejestrów (np. TRANSLATE-ACS) skierowanych na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa nowych leków przeciwplatekowych w szerokiej populacji pacjentów.

Naturalnym rozwinięciem aktualnych koncepcji, co sugerują zresztą komentatorzy dokumentu — prof. Grajek oraz dr Koziński i wsp. — będzie przesunięcie momentu podania nowych leków przeciwplatekowych (prasugrelu i tikagreloru) do fazy przedszpitalnej leczenia STEMI, jak to miało miejsce kilka lat temu w przypadku klopidogrelu. Aktualnie trwające badanie ATLANTIC (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01347580) ocenia skuteczność podania tikagreloru przed transportem do pracowni hemodynamiki w porównaniu z podaniem leku przy przyjęciu u pacjentów z STEMI leczonych pierwotną PCI. Właśnie z tych powodów odważna rekomendacja prof. Grajka i dra Kozińskiego i wsp. wydaje się wyprzedzać wyniki aktualnie prowadzonych na świecie badań. Decyzja o podaniu nowych leków przeciwplatekowych, czy też dawki wysycającej 600 mg klopidogrelu w fazie przedszpitalnej powinna być jednak zarezerwowana wyłącznie dla pacjentów z pewną diagnozą STEMI. W przypadkach wątpliwych należy rekomendować, zgodnie z modelem B, przesunięcie podania leków nowej generacji do momentu wykonania koronarografii. Ta strategia postępowania może ograniczyć ryzyko groźnych powikłań krwotocznych związanych z nieuzasadnionym podaniem dawki wysycającej klopidogrelu w przypadku konieczności pilnego leczenia chirurgicznego bądź kardiochirurgicznego. Profesor Grajek [1] sugeruje, że zamiana klopidogrelu na tikagrelor i kontynuowanie jego stosowania jest bezpieczniejsze dla chorych, u których w trakcie pobytu w szpitalu konieczne jest wykonanie zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) lub innego zabiegu chirurgicznego. Wskazuje również, że tego typu zabiegi można wykonać bezpiecznie już po 3 dobach od zaprzestania leczenia. Należy pamiętać, że

takie postępowanie nie jest zgodne z zarejestrowaną charakterystyką produktów leczniczych, które mówią o konieczności odstawienia kłopidogrelu na 5 dni, tikagreloru na 5–7 dni, a prasugrelu na 7 dni przed operacją, oraz aktualnymi wytycznymi ESC dla NSTEMI (5 dni dla kłopidogrelu i tikagreloru oraz 7 dni dla prasugrelu). Co istotne, badanie ONSET/OFFSET [9], cytowane przez prof. Grajka, objęło chorych leczonych tikagrelor, jednak bez wcześniejszego podania kłopidogrelu. W przypadku zastosowania kłopidogrelu jego nieodwracalny efekt działania utrzymuje się średnio przez 5 dni od momentu zaprzestania terapii. Tym samym przy łącznym podaniu tych leków wymagany okres odroczenia zabiegu kardiochirurgicznego powinien być dłuższy niż sugerowany przez prof. Grajka okres 3 dni. Ponadto analiza pacjentów poddawanych CABG w badaniu PLATO [10] wykazała, że kłopidogrel i tikagrelor wiążą się z bardzo wysokim (> 80% wg definicji PLATO i prawie 60% wg definicji TIMI) i, co istotne, zbliżonym ryzykiem wystąpienia dużych powikłań krwotocznych. Tym samym badanie to nie potwierdza, by któraś z terapii wiązała się z lepszym profilem bezpieczeństwa. Stwierdzana różnica śmiertelności na korzyść leczenia tikagrelor, przy jednoczesnym braku różnic w częstości powikłań krwotocznych, powinna być interpretowana z dużą ostrożnością w związku z małą liczebnością badanych grup i ich heterogennym charakterem. W całej populacji badania PLATO zastosowanie tikagreloru w porównaniu z kłopidogrelem nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem dużych krwawień (pierwotny punkt końcowy badania dotyczący bezpieczeństwa), natomiast różnica ta była istotna na niekorzyść tikagreloru w stosunku do kłopidogrelu dla dużych krwawień niezwiązanych z zabiegiem CABG (wtórny punkt końcowy). Należy zaznaczyć, że nie obserwowano zwiększonego ryzyka krwawień w podgrupie pacjentów z STEMI, co dodatkowo podkreśla znaczenie opisanych w stanowisku ekspertów nowych leków przeciwplatekowych w tej grupie chorych.

Z całą pewnością komentarz dra Kozińskiego i wsp. [2] stanowi cenne rozwinięcie dokumentu dotyczącego nowych leków przeciwplatekowych. Przedstawiona w tabeli 2 [2] możliwość wyboru optymalnego antagonisty platekowego receptora P2Y<sub>12</sub> w różnych sytuacjach klinicznych u pacjentów z OZW stanowi propozycję ciekawą, ale często trudną do wdrożenia w codziennej praktyce klinicznej. Coraz częściej nasze postępowanie lecznicze dotyczy osób w wieku podeszłym i z licznymi chorobami współistniejącymi. Jaki lek przeciwplatekowy w takim razie wybrać u pacjenta z OZW leczonym zachowawczo, u którego stwierdza się cukrzycę? Jaki lek przeciwplatekowy zaproponować choremu z dużym ryzykiem zakrzepicy w stencie, a jednocześnie w wieku podeszłym? Czy potencjalne ryzyko krwawienia, czy też spodziewana skuteczność w redukcji powikłań niedokrwiennych powinno być ważniejsze przy wyborze leku przeciwplatekowego? W końcu, który z nowych leków przeciwplatekowych wybrać, gdy kłopidogrel okaże się nieskuteczny? W tym przypadku przedstawiony w stanowisku Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego uproszczony schemat wyboru antagonisty receptora P2Y<sub>12</sub> w zależności od charakterystyki klinicznej pacjenta z STEMI [3], mimo

że nie wyczerpuje wszystkich możliwych scenariuszy klinicznych, wydaje się łatwiejszy do zastosowania w codziennej praktyce klinicznej. Co interesujące, propozycje z tabeli 2 artykułu dra Kozińskiego i wsp. [2] w podobny sposób próbowaliśmy zestawić w jednej z wersji roboczych naszego stanowiska, jednak po głębszej dyskusji zrezygnowaliśmy z tego, uznając, że lepszym rozwiązaniem będzie opracowanie krótkiego algorytmu, a nie rozpisywanie szczegółowych scenariuszy klinicznych opartych, jak na razie, jedynie na charakterystyce farmakologicznej opisywanych leków lub wyrwykowych informacjach z dwóch badań klinicznych: PLATO i TRITON-TIMI-38, opartych na subanalizach oraz badaniach *post hoc*. Odnosząc się jeszcze do wspomnianej tabeli 2, wątpliwości budzi wskazanie na kłopidogrel i prasugrel jako leków rekomendowanych w przypadku pacjentów z astmą i przewlekłą obturacją chorobą płuc. Obie jednostki chorobowe nie stanowią przeciwwskazania do zastosowania trzeciego z leków, czyli tikagreloru. Rekomendowanie tikagreloru dla pacjentów po przebyłym udarze niedokrwiennym mózgu lub napadzie przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA) jest uzasadnione, w porównaniu z prasugrelem, który jest przeciwwskazany u tych chorych. W całej populacji badania PLATO wynik w zakresie głównego punktu końcowego był zgodny na korzyść tikagreloru w grupie z i bez przebytego udaru niedokrwiennego lub TIA. Jednak w podgrupie pacjentów z STEMI [11] użycie tikagreloru wiązało się z istotnie zwiększonym ryzykiem udaru mózgu w porównaniu z kłopidogrelem (1,7% v. 1,0%;  $p = 0,02$ ). Zarówno tikagrelor, jak i prasugrel są przeciwwskazane u chorych po przebyłym udarze krwotocznym.

Zgadzamy się natomiast ze wskazaniem na możliwość zastosowania zwiększonej do 150 mg dawki podtrzymującej kłopidogrelu przez pierwsze 7 dni po OZW, co jest zresztą zgodne z rekomendacją ESC [7]. Z kolei częstość wdrażania tej rekomendacji w Polsce nie wydaje się zbyt wysoka. Należy podkreślić również, że zgodnie z wytycznymi ESC dla OZW bez uniesienia odcinka ST z 2011 r. rekomendacja do stosowania dawki 150 mg kłopidogrelu w terapii przewlekłej jest niższa (IIa B) niż dla nowych leków przeciwplatekowych (I B). Możliwość zastosowania genotypowania w celu indywidualizacji terapii przeciwplatekowej jest zagadnieniem niezwykle ciekawym naukowo, ale ani dostępność prostych metod określania genotypu, ani nadal dowody z badań nie pozwalają na rekomendowanie tych technik do codziennego użycia w Polsce. Aktualnie, zgodnie z wytycznymi ESC [7], ocena genotypu może być wskazana jedynie u pacjentów leczonych kłopidogrelem, przy czym poziom tej rekomendacji jest niski — IIb B. Ponadto nasz sceptycyzm dotyczący tych metod pogłębia fakt, że dotychczas żadna z metod genotypowania w celu indywidualizacji terapii nie weszła szerzej do praktyki, nawet w krajach o tak wysokich wydatkach na ochronę zdrowia jak Stany Zjednoczone. Przydatność genotypowania podważają również dr Koziński i wsp., rekomendując nowe leki przeciwplatekowe zarówno dla pacjentów z upośledzoną, jak i prawidłową transformacją kłopidogrelu do aktywnego metabolitu (tab. 2 w [2]).

Jeżeli o kosztach mowa, nie możemy też podzielić opinii dra Kozińskiego i wsp. o niskich kosztach (8–16 PLN) terapii dawką nasycającą kłopidogrelu. Rzeczywista efektywność kosztowa jest o wiele bardziej skomplikowanym modelem farmakoekonomicznym niż cena leku, która nie uwzględnia dodatkowych kosztów refundacji. Posługiwanie się argumentami ekonomicznymi wymagałoby zatem zastosowania bardziej wyrafinowanych technik farmakoekonomicznych porównań starych i nowych leków przeciwplatek oraz ujęcia tego w perspektywie płatnika, a nie pacjenta.

Neutralne wyniki badania AIDA STEMI nie przekreślają możliwości dowieńcowego podania abciximabu. W przypadku pacjentów z STEMI, u których planowane jest użycie inhibitora receptora płytkowego GP IIb/IIIa w trakcie pierwotnej PCI, decyzja o sposobie podania leku (dożylnie/dowieńcowo) pozostaje w gestii operatora przeprowadzającego zabieg. Na pytanie, czy lokalne podanie abciximabu bezpośrednio do skrzepliny przy użyciu cewnika infuzyjnego ClearWay RX (Atrium, USA) będzie się wiązało z dodatkową korzyścią kliniczną u pacjentów z STEMI ściany przedniej, przyniosą wyniki zakończonego niedawno badania INFUSE AMI [12] (prezentacja wyników jest planowana na Kongresie *American College of Cardiology* w marcu 2012 r.).

Podsumowując, wiele jeszcze niewiadomych pozostaje w kwestii optymalnego stosowania leków przeciwplatek w OZW. Nie zmniejsza to jednak naszej determinacji dla powszechniejszego wprowadzania i posługiwania się lekami nowszymi (tikagrelor, prasugrel) oraz rutynowego zastosowania nowych zaleceń ESC opartych na tej samej filozofii. Dlatego też widzieliśmy potrzebę opracowania *ad hoc* stanowiska polskich ekspertów i odczuwamy satysfakcję, że wzbudziło ono tak duże zainteresowanie. Pragniemy podkreślić, że powyższe stanowisko nie miało na celu omówienie całego spektrum leczenia OZW, w tym terapii przeciwzakrzepowej, gdyż temu są poświęcone wytyczne postępowania.

Uwzględniając uwagi prof. Grajka i dra Kozińskiego i wsp., nadal uzasadnione jest utrzymanie naszego stanowiska i rekomendowanie nowych leków w modelu B szczególnie dla: (1) pacjentów, którzy nie otrzymali kłopidogrelu przed rozpoczęciem transportu do pracowni hemodynamiki; (2) osób z niejednoznaczną diagnozą STEMI, u których decyzja o rozpoczęciu leczenia przeciwplatekowego jest podejmowana z opóźnieniem w wyniku prowadzenia dodatkowej diagnostyki różnicowej; (3) chorych leczonych przewlekle kłopidogrelom i/lub z zakrzepicą w stencie, u których dotychczasowa terapia przeciwplatekowa okazała się nieskuteczna; (4) pacjentów z OZW ze współistniejącą cukrzycą.

Docelowy model leczenia przeciwplatekowego pacjentów z STEMI będzie oparty na wynikach trwających aktualnie badań klinicznych i rejestrów.

**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 Stepińska — 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 Kuliczowski (nie deklaruje); Grzegorz Opolski — Adamed, AstraZeneca, Bayer, Egis, Krka, Polpharma, Sanofi-Aventis; Waldemar Banasiak — AstraZeneca, Eli Lilly, Sanofi-Aventis.

### Piśmiennictwo

1. Grajek S. List do „Kardiologii Polskiej” w sprawie „optymalnego leczenia zawału serca”. *Kardiologia Polska*, 2012; 70: 213–214.
2. Koziński M, Grzešek G, Kubica J. Optymalna terapia przeciwplatekowa i przeciwzakrzepowa u pacjentów z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST. *Kardiologia Polska*, 2012; 70: 206–212.
3. Dudek D, Filipiak KJ, Stepińska J et al. Nowy model optymalnego doustnego leczenia przeciwplatekowego pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST w Polsce. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Polska*, 2011; 69: 986–994.
4. 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.
5. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D et al. A comparison of prasugrel at the time of percutaneous coronary intervention or as pretreatment at the time of diagnosis in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: design and rationale for the ACCOAST study. *Am Heart J*, 2011; 161: 650–656.
6. 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.
7. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011; 32: 2999–3054.
8. 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 Haemostasis*, 2010; 103: 213–223.
9. 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.
10. 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.
11. Steg PG, James S, Harrington RA et al. Ticagrelor Versus clopidogrel in patients with st-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*, 2010; 122: 2131–2141.
12. Gibson CM, Maehara A, Lansky AJ et al. Rationale and design of the INFUSE-AMI study: A 2 x 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.