

NOVÁ DATA O CLOPIDOGRELU – STUDIE CLARITY-TIMI 28, COMMIT-CCS2 A ARMYDA-2

Miloslav Tejč, Ota Hlinomaz

I. interní kardio-angiologická klinika, FN u sv. Anny, Brno

Dvě nové studie (CLARITY a COMMIT) přinesly nové údaje o roli clopidogrelu v léčbě pacientů s infarktem myokardu s ST elevací (STEMI), studie ARMYDA-2 řeší otázku optimalizace úvodní dávky clopidogrelu před intervenčním výkonem. Ve studii CLARITY vedlo přidání clopidogrelu k léčbě kyselinou acetylosalicylovou a trombolitikem ke zlepšení průchodnosti infarktové tepny a k snížení výskytu ischemických komplikací u STEMI pacientů. Studie COMMIT prokázala příznivý vliv časného podání clopidogrelu na mortalitu pacientů se STEMI. Ve studii ARMYDA-2 vedlo předléčení dávkou 600 mg clopidogrelu 4 až 8 hodin před koronární intervencí ve srovnání s konvenční dávkou 300 mg k významnému snížení výskytu periprocedurálního infarktu myokardu. Všechny studie potvrdily bezpečnost podávání clopidogrelu ve vztahu ke krvácení. Klíčová slova: clopidogrel, infarkt myokardu, úmrtí, koronární intervence.

NEW DATA ON CLOPIDOGREL – THE CLARITY-TIMI 28, COMMIT-CCS2 AND ARMYDA-2 TRIALS

Two new trials (CLARITY and COMMIT) have brought new data on the role of clopidogrel in treatment of patients with ST-elevation-myocardial infarction (STEMI). The ARMYDA-2 trial is concerned with optimization of clopidogrel loading dose before intervention. In the CLARITY trial, the addition of clopidogrel to aspirin plus thrombolysis improved the patency rate of the infarct-related artery and reduced ischaemic complications in STEMI patients. The COMMIT trial has shown a positive effect of early administered clopidogrel on mortality of STEMI patients. In the ARMYDA-2 trial, pretreatment with a 600 mg loading dose of clopidogrel 4 to 8 hours before coronary intervention significantly reduced periprocedural MI as compared to the conventional 300 mg dose. All trials confirmed the safety of clopidogrel in relation to bleeding.

Key words: clopidogrel, myocardial infarction, mortality, coronary intervention.

Interv Akut Kardiolog 2005;4:154–158

Úvod

Prospěšnost clopidogrelu v kombinaci s kyselinou acetylosalicylovou (ASA) u pacientů s akutním koronárním syndromem bez ST elevací byla prokázána ve studii CURE⁽¹⁾, studie PCI-CURE⁽²⁾ a CREDO⁽³⁾ potvrdila tyto výsledky i u pacientů léčených intervenčně. Uznávanou indikací clopidogrelu v kardiologii je proto nyní akutní koronární syndrom bez ST elevací a implantace koronárního stentu. Doposud zůstávala nevyřešena role clopidogrelu u pacientů s infarktem myokardu s ST elevací (STEMI) neléčených primární PCI. Rovněž optimalizaci úvodní dávky clopidogrelu před intervenčním výkonem se dosud nevěnovala žádná randomizovaná studie. Nové údaje v těchto oblastech přinesly výsledky tří klinických studií zveřejněných počátkem března tohoto roku na 54. sjezdu Americké kardiologické společnosti v Orlando v USA.

Clarity-TIMI 28

Studie Clarity-TIMI 28⁽⁴⁾ sledovala vliv přidání clopidogrelu ke kombinované léčbě ASA a trombolitikem u pacientů se STEMI. U významné části nemocných se STEMI podstupujících trombolytickou léčbu nedojde k adekvátní reperfuzi infarktové tepny nebo dochází k její reokluzi, což vede ke zvýšenému riziku komplikací a úmrtí. Jedním z možných důvodů

je pokračující aktivace trombocytů navzdory působení ASA. Clopidogrel je účinný antidesičkový působek, inhibující trombocyty odlišným mechanismem než ASA. Studie testovala prospěšnost jeho přidání k zavedené terapii.

Do této dvojité slepé, randomizované, placebem kontrolované studie bylo zařazeno celkem 3491 pacientů ve věku 18–75 let do 12 hodin od vzniku STEMI. Všem byla podána ASA, trombolitikum (volba konkrétního trombolytika byla ponechána na rozhodnutí lékaře, převažoval tPA) a heparin, jehož dávka byla upravena

podle hmotnosti pacienta. Poté byl randomizovaně podán clopidogrel (úvodní dávka 300 mg následovaná 75 mg denně) nebo placebo. U všech pacientů bylo plánováno koronarografické vyšetření 2 až 8 dnů po randomizaci s dalším postupem dle úvahy lékaře a vyhodnocen primární endpoint. Po koronarografii bylo podávání studijní medikace ukončeno. Jestliže byl clopidogrel indikován z důvodů provedené koronární intervence, byl podáván jako nezaslepený v obou větvích. Po 30 dnech bylo provedeno klinické vyhodnocení (sekundární endpoint).

Tabulka 1. CLARITY: Primární cíl – při koronarografii (2.–8. den)

	clopidogrel (n=1752)	placebo (n=1739)	p
primární endpoint (úmrtí/IM/uzavřená tepna) (%)	15,0	21,7	<0,001
uzavřená tepna (%)	11,7	18,4	<0,001
úmrtí (%)	2,6	2,2	0,49
reinfarkt (%)	2,5	3,6	0,08

Tabulka 2. CLARITY: Sekundární cíl – klinické příhody 30. den

	clopidogrel	placebo	p
KV úmrtí/ re-IM/rekurentní ischemie – revaskularizace (%)	11,6	14,	0,03

Tabulka 3. CLARITY: Výskyt krvácení do druhého dne po koronarografii

	clopidogrel	placebo	p
závažné krvácení (%)	1,3	1,1	0,64
nezávažné krvácení (%)	1,0	0,5	0,17
nitrolební krvácení (%)	0,5	0,7	0,38

Článek přijat redakcí: 22. 4. 2005
Článek přijat k publikaci: 30. 5. 2005

MUDr. Miloslav Tejč
I. interní kardio-angiologická klinika, FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 01 Brno
e-mail: mtej@volny.cz

Tabulka 4. CLARITY: Výskyt krvácení 30. den

	clopidogrel	placebo	p
závažné krvácení (%)	1,9	1,7	0,80
nezávažné krvácení (%)	1,6	0,9	0,12

Tabulka 5. COMMIT-CCS 2: Primární cíl

	clopidogrel (n=22 958) (%)	placebo (n=22 891) (%)	redukce relativ- ního rizika (%)	p
úmrť/re-IM/mozková příhoda	9,3	10,1	9	2p=0,002
úmrť	7,7	8,1	7	2p=0,03
re-IM	2,1	2,4	13	2p=0,02
mozková příhoda	0,9	1,1	14	2p>0,1

Tabulka 6. COMMIT-CCS 2: Hodnocení bezpečnosti léčby – významné krvácení

typ krvácení	clopidogrel (n)	placebo (n)
mozkové fatální	39	40
mozkové nefatální	16	15
ostatní fatální	36	37
ostatní nefatální	46	36
všechny	134 (0,58 %)	124 (0,54 %)

Tabulka 7. COMMIT-CCS 2: Primární kompozitní endpoint (úmrť/re-IM/mozk. příhoda) v závislosti na délce infarktové anamnézy

čas do randomizace (hod)	clopidogrel (%)	placebo (%)
0–6	9,3	10,9
7–12	9,7	10,7
13–24	8,8	8,7

Tabulka 8. COMMIT-CCS 2: Primární kompozitní endpoint (úmrť/re-IM/mozk. příhoda) v jednotlivých dnech

den	clopidogrel	placebo
0	2,0 %	2,3 %
1	2,1 %	2,3 %
2–3	2,0 %	2,0 %
4–7	1,9 %	2,0 %
8–28	1,3 %	1,5 %

Tabulka 9. COMMIT-CCS 2: Primární kompozitní endpoint (úmrť/re-IM/mozk. příhoda) v závislosti na podání trombolýzy

trombolýza podána	clopidogrel (%)	placebo (%)
ano	8,8	9,9
ne	9,7	10,3

Tabulka 10. ARMYDA 2: Primární cíl – úmrť/infarkt myokardu / revaskularizace

	clopidogrel 300 mg (n)	clopidogrel 600 mg (n)
úmrť	0	0
infarkt myokardu	15	5
revaskularizace cílové tepny	0	1

Tabulka 11. ARMYDA 2: Sekundární cíl – procento pacientů s jakoukoli postprocedurální elevací CKMB/troponinu I

marker	clopidogrel 300 mg (%)	clopidogrel 600 mg (%)	p
CKMB	26	14	0.036
troponin I	44	26	0.004

Primární endpoint byl kompozitní – nález uzavřené infarktové tepny při koronarografii (TIMI 0-I) nebo úmrť nebo rekurentní infarkt myokardu před koronarografií. Sekundární endpoint byl rovněž kompozitní – kardiovaskulární mortalita nebo rekurentní infarkt myokardu nebo rekurentní ischemie vyžadující urgentní revaskularizaci do 30. dne od randomizace. Významnou součástí studie bylo i hodnocení bezpečnosti léčby.

Clopidogrel statisticky významně snížil výskyt primárního složeného cíle (tabulka 1). Ve skupině clopidogrelu došlo k absolutnímu snížení výskytu TIMI 0-I průtoku infarktovou tepnou /IM/ úmrť o 6,7 % proti placebové skupině, což odpovídá relativnímu snížení o 36 %. Mortalita byla v obou skupinách přibližně stejná. Klinický cíl 30. den (KV úmrť/re-IM/rekurentní ischemie vedoucí k urgentní revaskularizaci) vyšel statisticky významně ve prospěch clopidogrelové větve, kde došlo k absolutnímu snížení jeho výskytu o 2,5 % proti placebu, což představuje relativní snížení o 20 % (tabulka 2). Přínos clopidogrelu byl konzistentní v širokém rozsahu podskupin (věk, pohlaví, lokalizace infarktu, použité trombolýtykum). Výskyt závažného krvácení včetně nitrolebního krvácení byl v obou skupinách podobný, trend k vyššímu výskytu než závažného krvácení u clopidogrelové větve nebyl statisticky významný (tabulky 3, 4). Během hospitalizace 136 pacientů podstoupilo CABG, clopidogrel nebyl spojen se signifikantním zvýšením výskytu závažného krvácení (7,5 % clopidogrel vs. 7,2 % placebo), dokonce ani u těch pacientů, kteří podstoupili CABG do 5 dnů od ukončení studijní medikace (9,1 % clopidogrel vs. 7,9 % placebo).

Studie prokázala, že u pacientů mladších 75 let se STEMI do 12 hodin od vzniku potíží léčených ASA a trombolýtikem zlepšil přidání clopidogrelu průchodnost infarktové tepny a snížil výskyt ischemických komplikací. Autoři hodnotí přidání clopidogrelu k běžně používané léčbě jako efektivní, jednoduché, levné a bezpečné.

COMMIT-CCS 2⁵

Do této multicentrické, randomizované, placebem kontrolované studie bylo zařazeno celkem 45 852 pacientů z 1 250 center v Číně s akutním infarktem myokardu (ST změny nebo blokáda levého raménka) do 24 hodin od začátku potíží. Vylučovacím kritériem byla mimo jiné primární PCI, vysoké riziko krvácení a kardiogenní šok. Studie neměla omezení v horní věkové hranici, 26 % pacientů bylo starších 70 let. Do 12 hodin od vzniku potíží bylo randomizováno 67 %, 49 % bylo léčeno trombolýzou (převažujícím trombolýtikem byla urokináza). Antikoagulanca byla podávána

u 75 % pacientů, ACE inhibitory u 68 %. Pacienti byli randomizováni k léčbě clopidogrelem 75 mg denně (bez úvodní dávky) nebo k léčbě placebem po dobu hospitalizace (průměrně 16 dní). Všem byla podávána ASA 162 mg denně. I zde byl primární endpoint kompozitní – hospitalizační celková mortalita/reinfarkt/mozková příhoda.

I ve studii COMMIT-CCS2 snížil clopidogrel statisticky významně výskyt primárního kompozitního cíle (úmrtí/reinfarkt/mozková příhoda) (tabulka 5). Absolutní redukci proti placebové skupině o 0,7 % odpovídá relativní snížení o 9 %. Statisticky významně poklesl rovněž výskyt úmrtí samotného (absolutní snížení 0,4 %, relativní 7 %) a samotného reinfarktu (absolutní snížení 0,3 %, relativní 13 %). Snížení kombinovaného endpointu bylo patrné již v průběhu prvních 24 hodin (tabulka 8), nebyla pozorována závislost na pohlaví či věku a efekt se projevil jak při podání trombololytika, tak u netrombolyzovaných pacientů (tabulka 9). Přínos podání clopidogrelu byl výraznější u pacientů s kratší anamnézou potíží (tabulka 7). Podobně jako u studie CLARITY ani v této studii nebylo podání clopidogrelu spojeno se zvýšením rizika závažných krvácivých komplikací, jejichž celkový výskyt byl v obou skupinách nízký (0,5 %) (tabulka 6).

ARMYDA-2

Studie ARMYDA-2[®] je multicentrická, randomizovaná, prospektivní, dvojitě slepá klinická studie, která srovnává dvě různé úvodní dávky clopidogrelu u pacientů indikovaných ke koronární intervenci. Je známo, že agresivní destičková inhibice má zásadní význam pro snížení myokardiálního poškození a časných kardiálních příhod po koronárních intervencích. Data získaná z observačních studií podporují představu, že předléčení vysokou úvodní dávkou je v tomto ohledu efektivnější než konvenční úvodní dávka, avšak tato hypotéza až dosud nebyla testována randomizovanou studií.

Studie randomizovala 255 pacientů se stabilní anginou pectoris nebo akutním koronárním syndromem bez ST elevací indikovaných ke koronarografii do dvou skupin. V první skupině nemocní dostali 4–8 hodin před koronarografií standardní dávku clopidogrelu 300 mg, ve druhé vysokou dávku – 600 mg clopidogrelu. Při randomizaci a 8 a 24 hodin po randomizaci byly stanoveny hodnoty CKMB, troponinu I a myoglobinu. Primární endpoint byl kombinovaný – úmrtí/infarkt myokardu (alespoň trojnásobné zvýšení hodnoty CKMB)/revaskularizace cílové tepny 30. den. Sekundární endpoint byl definován jako postprocedurální zvýšení sledovaných kardiálních markerů nad horní hranici normy. Po výkonu bylo pokračováno v medikaci odslepeným clopidogrelem

Tabulka 12. ARMYDA 2: Maximální hodnoty CKMB, troponinu I a myoglobinu po výkonu

marker	clopidogrel 300 mg	clopidogrel 600 mg	p
CKMB (ng/mL)	4,9	3,0	0,038
troponin I (ng/mL)	0,81	0,33	0,021
myoglobin (ng/mL)	113	84	0,002

Tabulka 13. ARMYDA 2: Výskyt krvácení

	clopidogrel 300 mg	clopidogrel 600 mg
závažné krvácení (Hgb > 5 g/dL)	0	0
nezávažné krvácení (Hgb < 5 g/dL)	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)

Tabulka 14. Rozdíly mezi studiemi CLARITY-TIMI 28 a COMMIT-CCS 2

	CLARITY-TIMI 28	COMMIT-CCS2
počet pacientů (n)	3 491	45 852
primární endpoint	úmrtí/reIM/uzavřená infarktová tepna	úmrtí/reIM/mozková příhoda
hodiny od počátku infarktu	< 12	< 24
věk	do 75 let	bez omezení (26 % nad 70 let)
úvodní dávka	300 mg	75 mg
trombolýza	všichni pacienti	polovina pacientů
doba studijní medikace	2–8 dnů	2–3 týdny
následná PCI	dvě třetiny pacientů	minimum pacientů

Tabulka 15. Příklady studií s prokázaným ovlivněním mortality u IM

studie	srovnávané látky	absolutní snížení rizika úmrtí
ISIS-2	ASA vs. placebo 5. týden	2,4 %
	streptokináza vs. placebo 5. týden	2,8 %
	ASA + streptokináza vs. placebo 5. týden	5,2 %
ISIS-3/GISSI-2	heparin vs. placebo 7. den	0,5 %
ISIS-4	captopril vs. placebo 5. týden	0,5 %
GUSTO	tPA vs. streptokináza 30. den	1 %
COMMIT/CCS-2	clopidogrel vs. placebo 2. týden	0,4 %

(1 měsíc v případě implantace nepotahovaného stentu, 6 měsíců u potahovaných stentů, 9 měsíců u akutního koronárního syndromu). Všem byla podávána ASA 100 mg denně, před intervencí heparin (dávkováný dle hmotnosti), užití IIb/IIIa inhibitorů bylo na úvaze operátora. Akutní koronární syndrom bez ST elevací mělo 25 % pacientů, u dvou třetin byla ošetřena komplexní leze, stent byl implantován v 99 %, inhibitory IIb/IIIa destičkových receptorů bylo léčeno 13 % pacientů.

Primární cíl (kombinace úmrtí, infarktu myokardu a revaskularizace cílové tepny 30. den) se vyskytl u 4 % pacientů ve skupině s úvodní dávkou clopidogrelu 600 mg vs. 12 % ve skupině 300 mg ($p=0,041$) (tabulka 10). Tento rozdíl byl téměř zcela tvořen rozdílným výskytem periprocedurálního infarktu myokardu. Rovněž sekundární cíl vyšel statisticky významně ve prospěch pacientů s úvodní dávkou 600 mg clopidogrelu – v této skupině bylo významně méně pacientů s nadnormální hodnotou kardiálních markerů (tabulky 11, 12). Vyšší úvodní dávka clopidogrelu nebyla spojena s vyšším výskytem krvácení (tabulka 13).

Dle závěru autorů je předléčení dávkou 600 mg clopidogrelu 4 až 8 hodin před koro-

nární intervencí bezpečné a ve srovnání s konvenční 300 mg dávkou významně snižuje výskyt periprocedurálního infarktu myokardu.

Diskuze

Studie CLARITY i COMMIT sledovaly podobné nemocné – pacienty se STEMI, kteří nebyli léčeni primární PCI. Hlavní rozdíly mezi oběma skupinami shrnuje tabulka 14.

Přes tyto rozdíly mají obě studie společné výsledky – u obou byl prokázán statisticky významný vliv clopidogrelu na výskyt definovaných endpointů u STEMI pacientů. V případě studie CLARITY šlo o relativní redukci o 36 % danou především významným snížením výskytu uzavřených infarktových tepen 2–8 dní od zahájení terapie. Primární mechanismus pozitivního účinku clopidogrelu se tedy zdá být prevence reokluze. Nižší výskyt reinfarktu v clopidogrelové skupině byl pouze trendem. Příznivý vliv na mortalitu samotnou se neprojevil, ta byla naopak v clopidogrelové skupině mírně vyšší, avšak zcela v rámci statistické chyby. Pozitivní vliv podávání clopidogrelu v prvních několika dnech přetrvával i 30. den – relativní snížení rizika kombinovaného výskytu definovaných klinických endpointů o 20 % v clopidogrelové

skupině. Při aplikaci výsledků studie v praxi je třeba mít na paměti, že studijní populace byla poměrně málo riziková (30denní mortalita v obou větvích byla menší než 5%) a byly z ní vyloučeny některé skupiny s vyšším rizikem krvácení. Není tedy známo, zda neselektování pacientů budou z podání clopidogrelu v této indikaci profitovat bez zvýšené incidence krvácení. Studie rovněž nepokrývá pacienty se STEMI léčené trombolýzou a s následným časným invazivním vyšetřením, které v takovém případě doporučují evropská PCI guidelines⁽⁷⁾ a které je v mnoha centrech prováděno.

Studie COMMIT je významná především tím, že prokázala příznivý vliv časného podání clopidogrelu na mortalitu pacientů se STEMI. Pro srovnání uvádíme některé minulé studie^(8, 9, 10, 11) s prokázaným efektem farmakoterapie na mortalitu pacientů s akutním infarktem myokardu a absolutní snížení rizika úmrtí (tabulka 15).

Příznivý vliv clopidogrelu na mortalitu pacientů se STEMI lze tedy ve srovnání s ASA a trombolitiky hodnotit jako mírný, přesto představuje po více než deseti letech, kdy studie GUSTO potvrdila nadřazenost tPA nad streptokinázou, další pokrok ve farmakoterapii STEMI. Vzhledem k jednoduchosti podání a relativně nízké ceně si lze představit účinné uplatnění této léčebné strategie u pacientů se STEMI v zemích, kde léčba primární PCI není všeobecně dostupná. Ve studii COMMIT nebyla na rozdíl od studie CLARITY použita úvodní zvýšená dávka clopidogrelu. Vzhledem k tomu, že sekundární kombinovaný endpoint ve studii CLARITY se do jisté míry shodoval s primárním endpointem studie COMMIT a přínos clopidogrelu se v tomto ohledu projevil ve studii CLARITY výrazněji (20% redukce relativního rizika vs. 9% redukce), lze spekulovat o nadřazenosti 300mg úvodní dávky proti nebolusovému zahájení terapie. Statisticky významný benefit clopidogrelu ve studii COMMIT však bylo možno pozorovat již prvních 24 hodin od zahájení léčby a data o prospěšnosti jsou pro obě dávkovací schémata. Vzhledem k rozdíl-

nému věkovému omezení studované populace může být vhodné podat úvodní bolus 300 mg u pacientů do 75 let a bezbolusové zahájení léčby u starších. Zajímavé je, že clopidogrel neměl ve studii COMMIT žádný pozitivní vliv na snížení primárního endpointu u pacientů s infarktovou anamnézou delší než 12 hodin. Velmi důležitá je skutečnost, potvrzená oběma studiemi, že podání clopidogrelu v daných indikacích je bezpečné.

Závěr

Závěrem lze říci, že ačkoli clopidogrel představuje pokrok ve farmakoterapii STEMI, nejde o přelomovou léčebnou strategii. Ke statisticky významnému ovlivnění mortality byly potřeba desítky tisíc pacientů – megastudie COMMIT je druhou největší dosud provedenou kardiologickou studií. Kombinace clopidogrelu s ASA a trombolitikem tedy nemění statut primární PCI jako zlatého standardu léčby

STEMI, zdá se však být účinnou a bezpečnou alternativou tam, kde provedení primární PCI není možné. V České Republice, kde primární PCI představuje již několik let naprosto dominující způsob léčby STEMI pacientů⁽¹²⁾, ovlivní zavedenou praxi výsledky obou těchto studií pouze minimálně. Naproti tomu závěry studie ARMYDA-2 se zdají být v našich podmínkách velmi dobře aplikovatelné. Data (zejména bezpečnostní data) ze studie nelze vztáhnout na rizikovější pacienty s předpokládaným vyšším současným užitím IIb/IIIa inhibitorů než ve studii prezentovaných 13%, avšak na poměry české intervenční kardiologie je už i toto číslo víc než dostačující. Chybí data pro STEMI, ale u stabilních pacientů a pacientů s akutním koronárním syndromem bez ST elevací lze podání úvodní dávky 600 mg clopidogrelu doporučit, jak už se ostatně stalo v textu nových Guidelines pro perkutánní koronární intervence Evropské kardiologické společnosti⁽⁷⁾.

Literatura

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
2. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358(9281): 527–533.
3. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(19): 2411–2420.
4. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179–1189.
5. Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial. <http://www.commit-ccs2.org>.
6. Patti G, Colonna G, Pasceri V, et al. 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 (v tisku).
7. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, et al. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions: The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804–847.
8. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2(8607): 349–360.
9. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1992; 339(8796): 753–770.
10. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med* 1993; 329(10): 673–682.
11. Flather M, Phipps A, Collins R, et al. Randomized controlled trial of oral captopril, of oral isosorbide mononitrate and of intravenous magnesium sulphate started early in acute myocardial infarction: safety and haemodynamic effects. *ISIS-4. Eur Heart J* 1994; 15(5): 608–619.
12. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003; 24(1): 94–104.