

Uvidíte brzy i v našich kinech: prasugrel, ticagrelor a STEMI

Ivo Varvařovský

Kardiologické centrum Agel, Pardubice

Prasugrel a ticagrelor snižují významně riziko vážných ischemických komplikací akutních koronárních syndromů, jejich použití je ale spojeno s nezanedbatelným rizikem vážného krvácení. Při léčbě akutního infarktu myokardu s elevacemi ST úseků (STEMI) je však jejich léčebný přínos na potlačení ischemických příhod vyšší a v této indikaci riziko krvácení nezvyšují. Podle současných údajů se tyto léky mohou stát léčbou první volby při léčbě STEMI přímou angioplastikou.

Klíčová slova: STEMI, prasugrel, ticagrelor, přímá koronární angioplastika.

Coming soon: prasugrel, ticagrelor and STEMI

Treatment with prasugrel and ticagrelor can decrease substantially ischemic complications of acute coronary syndromes, but the rise in major bleeding complications is not negligible. However, in STEMI patients the positive effect of prasugrel and ticagrelor is more expressed, and bleeding complications are not different from conventional therapy. This treatment may become first-line treatment of STEMI patients during primary coronary angioplasty.

Key words: STEMI, prasugrel, ticagrelor, primary angioplasty.

Interv Akut Kardiol 2012; 11(5–6): 197–200

Úvod

Titulek v úvodu pochopitelně přehání a má pouze upoutat pozornost laskavého čtenáře. Jmenované léky se samozřejmě nebudou objevovat v kinech (pokud tam nepřijde zároveň jejich uživatel), ale budou se velmi pravděpodobně a ve stále větší míře objevovat v našich katetrizačních laboratořích. Toto tvrzení se pokusím v následující rozpravě zdůvodnit.

Inhibice destičkového receptoru P_2Y_{12} se ukázala být klinicky přesvědčivým způsobem léčby nemocných s akutními koronárními syndromy. Znamé nevýhody clopidogrelu (účinek pomalu nastupující, nepřímý, variabilní a ireverzibilní) vedly k vývoji nových léčiv. Prasugrel a ticagrelor v nedávné době přesvědčivým způsobem překonaly clopidogrel při léčbě nemocných s akutními koronárními syndromy (1, 2). Cangrelor (intravenózní, přímý a reverzibilní) a elinogrel (intravenózní i perorální, přímý, reverzibilní) jsou k současnému datu předmětem klinických studií a úroveň běžné praxe zatím nedosáhly. Pro léčbu nemocných s akutním infarktem myokardu s elevací úseků ST (STEMI) přímou koronární angioplastikou jsou tak dnes doporučovány 3 inhibitory destičkových receptorů P_2Y_{12} – clopidogrel, prasugrel, ticagrelor. Který z nich si máme vybrat a proč?

Široce používaný clopidogrel byl dosud považován za zlatý standard duální protideštičkové léčby a proti němu jsou v současnosti ostatní léky poměřovány. Překvapivé se proto může zdát, že přesvědčivé údaje o své účinnosti v léčbě STEMI má clopidogrel pouze u nemocných lé-

čených konzervativně či trombolytickou léčbou (3, 4). Údaje o účinnosti clopidogrelu při léčbě nemocných přímou koronární angioplastikou (dPCI) nebyly dosud nikdy žádné předloženy.

Srovnání prasugrelu a ticagreloru

Oba léky jsou často označovány jako inhibitory P_2Y_{12} 3. generace. Řazení obou léků do stejné skupiny je však problematické, protože jejich působení je zásadně rozdílné. Prasugrel je prolečivo, které je po hydrolýze v trávicím traktu přeměněno v játrech na aktivní metabolit. Na rozdíl od clopidogrelu je proces enzymatické přeměny

pouze jednostupňový a je tedy lépe predikovatelný. Maximum aktivního metabolitu v krvi je zjišťováno již po 30 minutách, maximální inhibice destičkové aktivity je dosaženo již za 2–4 hodiny. Vazba na krevní destičku je nezvratná a inhibice destičkové aktivity trvá 5–7 dnů v závislosti na aktuálním obratu trombocytů (5, 7).

Ticagrelor je již aktivní látkou, která po vstřebání přímo a reverzibilně inhibuje destičkovou aktivitu. Maximální koncentrace v krvi je dosaženo již za 1–3 hodiny a toto časové rozmezí odpovídá i maximální inhibici destičkové aktivity. Plazmatický poločas je 6–13 hodin, lék

Tabulka 1. Základní vlastnosti prasugrelu a ticagreloru

	Prasugrel	Ticagrelor
Ovlivnění receptoru P_2Y_{12}	po metabolické přeměně	přímo
Inhibice receptoru P_2Y_{12}	ireverzibilní	reverzibilní
Nástup účinku	30 minut	30 minut
Maximum účinku	2–4 hodiny	1–3 hodiny
Odeznění účinku	5–7 dnů	6–13 hodin
Vylučování léku	převážně renální	převážně jaterní
Vysazení před operací	7 dnů	nejméně 4 dny, optimální 7 dnů
Dávka při renální insuficienci	beze změny	beze změny
Kontraindikace	anamnéza CMP, TIA jaterní selhání Child C	anamnéza mozkového krvácení jaterní selhání Child B, C
Věk nad 75 let	nejdou důkazy o účinnosti zvýšené riziko krvácení nutná úprava dávky	bez omezení (o 25 % vyšší hladina léku)
Zvláštní opatrnost	hmotnost pod 60 kg	dušnost bradykardie

CMP – cévní mozková příhoda, TIA – tranzitorní ischemická ataka

je tedy nutné podávat dvakrát denně. Přestože je lék označován jako reverzibilní inhibitor, po jeho vysazení klesá destičková aktivita k normě až v průběhu 120–168 hodin. Původní doporučení vysadit ticagrelor 2–3 dny před operací je nyní změněno a vysazení je doporučeno 7 dnů před plánovanou operací (6, 7).

Srovnatelné jsou oba léky z hlediska své klinické účinnosti při léčbě akutních koronárních syndromů. Snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní příhody mozkové bylo při léčbě prasugrelem 19% (9,9% vs 12,1%, $p > 0,001$), při léčbě ticagrelem 16% (9,8% vs 11,7%, $p > 0,001$). Pravděpodobnost trombózy stentu je při léčbě prasugrelem snížena o 52% (1,1% vs 2,4%, $p > 0,001$), při léčbě ticagrelem o 33% (1,3% vs 1,9%, $p = 0,009$). Zde je nutné poznamenat, že uspořádání studií bylo významně odlišné. Ve studii TRITON-TIMI 38 byly prasugrel i clopidogrel podávány těsně před angioplastikou, čímž byl rychleji účinkující prasugrel zvýhodněn. Ve studii PLATO byly ticagrelor i clopidogrel podávány ihned po stanovení diagnózy, což naopak snižovalo výhodu rychlejšího nástupu účinku ticagreloru v okamžiku angioplastiky. Navíc, ve studii PLATO byla jedna třetina nemocných již před zařazením do studie léčena dávkou 600 mg clopidogrelu, což dále stírá výhodu rychlejšího nástupu účinku ticagreloru.

Z hlediska bezpečnosti léčby se prasugrel a ticagrelor srovnatelně neukazují. Riziko závažného krvácení, nesouvisející se srdeční operací, je pro oba léky ještě podobné (proti clopidogrelu vzestup o 0,6% závažných krvácení v absolutním počtu pro oba léky, v relativním hodnocení vzestup o 32% pro prasugrel a 25% pro ticagrelor podle TIMI klasifikace). Pokud však léčba nemocného potřebovala zásah kardiokirurgie, reverzibilní účinek ticagreloru se ukázal být výhodným; léčba ticagrelem nezvyšovala pravděpodobnost vážného krvácení při operaci (5,3% vs. 5,8%, $p = 0,32$). Naproti tomu nemocní léčení prasugrelem měli v případě srdeční operace riziko závažného krvácení podstatně zvýšené (13,4% vs. 3,2%, $p < 0,001$). Pravděpodobnost fatálního mozkového krvácení byla při léčbě ticagrelem zvýšená (0,1% vs. 0,01%, $p = 0,02$), avšak pravděpodobnost jiného fatálního krvácení byla naopak nižší (0,1% vs. 0,3%, $p = 0,03$) – ve výsledku nebylo při léčbě ticagrelem pozorováno více fatálních krvácení (0,3% vs. 0,3%, $p = 0,66$). Naproti tomu při léčbě prasugrelem bylo fatálních krvácení pozorováno významně více (0,4% vs. 0,1%, $p = 0,002$). Zajímavé potom je, že intrakraniální krvácení bylo pozorováno

Tabulka 2. Studie TRITON-TIMI 38, léčba nemocných se STEMI (15 měsíců)

	Clopidogrel (n = 1 765)	Prasugrel (n = 1 769)	HR (95 % CI)
KV mortalita, AMI, CMP	216 (12,4%)	174 (10,0%)	0,79 (0,65–0,97)
KV mortalita	58 (3,4%)	43 (2,4%)	0,74 (0,50–1,09)
Celková mortalita	76 (4,3%)	58 (3,3%)	0,76 (0,54–1,07)
AMI	157 (9,0%)	119 (6,8%)	0,75 (0,59–0,95)
CMP	25 (1,5%)	26 (1,6%)	1,03 (0,60–1,79)
Trombóza stentu	45 (2,8%)	26 (1,6%)	0,58 (0,36–0,93)
Závažné krvácení	34 (2,1%)	38 (2,4%)	1,11 (0,70–1,77)
KV mortalita – kardiovaskulární úmrtí; AMI – nefatální infarkt myokardu; CMP – cévní mozková příhoda			

stejně často při léčbě prasugrelem i clopidogrelem (0,3% vs. 0,3%, $p = 0,74$).

Ticagrelor na rozdíl od prasugrelu vedl ke snížení kardiovaskulární mortality (4,0% vs. 5,1%, $p = 0,001$) a celkové mortality (4,5% vs. 5,9%, $p < 0,001$). Tímto se stal vedle aspirinu teprve druhým protideštičkovým lékem, který má doložitelný příznivý vliv na úmrtnost nemocných s akutním koronárním syndromem. Tento výsledek je vysvětlován jak relativní bezpečností léku z hlediska krvácivých komplikací, tak možným pleiotropním účinkem ticagreloru při zásahu do metabolismu adenosinu.

Nepříznivou zprávou pro prasugrel je zjištění vyššího výskytu tumorů v průběhu léčby. Pravděpodobnost nově diagnostikovaných solidních tumorů je o významných 44% vyšší (1,4% vs. 0,9%, $p = 0,02$), pravděpodobnost úmrtí na tumor byla během léčby prasugrelem o 57% vyšší. Riziko stoupá po 4 měsících léčby a v průběhu dalších měsíců dále roste (8). Studie na zvířatech sice podobnou možnost naznačovaly, na druhou stranu ale kontakt s lékem trval v průměru pouze 16 měsíců a obvyklé kancerogeny (kouření, pesticidy) potřebují roky až desítky let kontaktu k manifestaci svého vlivu. Riziko možné kancerogeneze je tak prozatím považováno za nerozhodnuté, avšak jistě nejde o skupinový efekt – revize studií s clopidogrelem neprokázala jeho kancerogenitu i přes nepoměrně delší expozici léku ve studii CAPRIE (9).

Prasugrel a STEMI: TIMI38-TRITON

Potlačení aktivity krevních destiček během přímé koronární angioplastiky je dosud považováno za nutnou podmínku úspěšné léčby akutního infarktu myokardu. Ve studii TRITON-TIMI 38 bylo léčeno pro STEMI 3 534 nemocných (primární angioplastikou 2 438, sekundární 1 094). Přínos podání prasugrelu ukazuje tabulka 2.

Přímou koronární angioplastikou však bylo léčeno pouze 2 438 nemocných. Rizikový profil pacientů byl velmi příznivý, kdy průměrný věk činil

59 let a do I. třídy Killipovy klasifikace patřilo 93% nemocných. V této skupině potom nedosáhlo snížení úmrtí, infarktu myokardu a cévní příhody mozkové statistické významnosti (11,6% vs. 10,2%, $HR = 0,87/0,68–1,11/$). Zajímavá je skutečnost, která byla pozorována i v celé studii TRITON-TIMI 38: snížení rizika ischemických příhod pro všechny akutní koronární syndromy bylo totiž prokazatelné pouze v prvních 30 dnech (7,4% vs. 5,7%, $HR = 0,77$, $p = 0,001$), mezi 30. dnem a 15. měsícem již nebyla redukce rizika významná (5,3% vs. 4,5%, $HR = 0,87$, $p = 0,09$). Podobně tak nemocní se STEMI měli jasný prospěch z léčby v prvních 30 dnech (9,5% vs. 6,5%, $HR = 0,68$, $p = 0,002$), avšak mezi 30. dnem a 15. měsícem byl tento rozdíl částečně ztracen (hodnocení v 15. měsíci: 12,4% vs. 10,0%, $HR = 0,79$, $p = 0,02$). Tuto skutečnost by bylo možné s trochou nadsázky interpretovat i tak, že v tomto období byl účinnějším lékem clopidogrel – ochránil o 0,6% nemocných více (2,9% vs. 3,5%). Prasugrel se tak ukazuje vysoce efektivním lékem v akutní fázi infarktu myokardu (prvních 30 dnů), ale jeho použití v dlouhodobé léčbě z tohoto příznivého efektu bohužel ubírá (mezi 30. dnem a 15. měsícem bylo 21 nových úmrtí při léčbě clopidogrelem, 30 při léčbě prasugrelem; podobně potom byla pozorována 4 vážná krvácení při léčbě clopidogrelem a 19 při léčbě prasugrelem).

Ticagrelor a STEMI: PLATO

Ve studii PLATO bylo pro STEMI léčeno 7 544 nemocných, z toho primární angioplastikou 72%. Skupina pacientů měla rovněž nízké výchozí riziko infarktu myokardu, kdy průměrný věk činil 59 let a 99% nemocných patřilo do I. – II. třídy klasifikace dle Killipa. Výsledky léčby ticagrelem shrnuje tabulka 3.

Léčba ticagrelem při STEMI vykazuje tedy shodný relativní účinek na snížení výskytu ischemických příhod i mortality jako v celé studii PLATO, avšak v menším souboru nemocných již nedosahuje statistické významnosti. Statisticky významné snížení rizika opakovaného infarktu

Tabulka 3. Studie PLATO, léčba nemocných se STEMI (12 měsíců)

	Ticagrelor (n = 3 752)	Clopidogrel (n = 3 792)	HR (95 % CI)
KV mortalita, AMI, CMP	331 (9,4 %)	384 (10,8 %)	0,87 (0,75–1,01)
KV mortalita	159 (4,5 %)	195 (5,5 %)	0,83 (0,67–1,02)
Celková mortalita	175 (5,0 %)	216 (6,1 %)	0,82 (0,67–1,00)
AMI	159 (4,7 %)	201 (5,8 %)	0,80 (0,65–0,98)
CMP	56 (1,7 %)	35 (1,0 %)	1,63 (1,07–2,48)
Trombóza stentu	45 (1,6 %)	70 (2,4 %)	0,66 (0,45–0,95)
Závažné krvácení	205 (6,1 %)	216 (6,4 %)	0,96 (0,79–1,16)
KV mortalita – kardiovaskulární úmrtí; AMI – nefatální infarkt myokardu; CMP – cévní mozková příhoda			

tu a trombózy stentu je částečně zneváženo vyšším výskytem mozkových příhod. Snížení výskytu ischemických příhod je ve studii PLATO prokazatelné jak v prvních 30 dnech, tak mezi 30. dnem a 12. měsícem. Velikost snížení výskytu ischemických příhod přitom na rozdíl od studie TRITON-TIMI 38 v čase narůstá; zdá se tedy, že ticagrelor je dobře použitelný nejen v akutní fázi onemocnění, ale i v dlouhodobé léčbě.

Prasugrel, ticagrelor a STEMI: metaanalýza

Analýza podskupin nemocných se STEMI prokazovala stejný relativní přínos prasugrelu i ticagreloru pro snížení rizika ischemických komplikací jako v celých výchozích studiích, ale velikost souborů neumožnila statistickou průkaznost příznivého účinku. Současně se zdálo zvláštní, že tato podskupina nemocných neměla zvýšené riziko krvácivých komplikací, které v „mateřských“ studiích ve větším či menším rozsahu přítomno bylo.

Pro zjištění přínosu léčby novými inhibitory destičkového receptoru P_2Y_{12} při koronární angioplastice byla provedena cenná metaanalýza 8 studií, zahrnující celkem 48 599 nemocných (12). Součástí této práce bylo i hodnocení efektu nových inhibitorů destičkového receptoru P_2Y_{12} pro léčbu STEMI. Údaje byly čerpány ze studií TRITON-TIMI 38, PLATO, CHAMPION PCI a ERASE MI a hodnoceno bylo celkem 13 208 nemocných.

Riziko úmrtí pro nemocné léčené koronární angioplastikou pro STEMI je při léčbě novými inhibitory destičkového receptoru P_2Y_{12} snížené o 22 % (HR = 0,78, 95 % CI 0,66–0,92). Pravděpodobnost všech klinicky závažných ischemických příhod je o 18 % nižší (HR = 0,82, 95 % CI 0,73–0,92, $p < 0,001$), pravděpodobnost trombózy stentu je o 34 % nižší (HR = 0,66, 95 % CI 0,53–0,83, $p < 0,001$). Riziko krvácení při léčbě STEMI koronární angioplastikou je skutečně srovnatelné pro nové inhibitory P_2Y_{12} receptoru i pro clopidogrel (HR = 0,98, 95 % CI 0,85–1,13). Vysvětlením pro srovnatelné riziko krvácení bude pravděpodobně věk nemocných – podskupiny nemocných

se STEMI byly vždy mladší než populace celých výchozích studií. Vysvětlující ale může být i hypotéza, podle které nemocní se STEMI mají nejvyšší výchozí aktivitu destiček – jejich agresivní inhibice novými léky tak pouze vrací stav do normálního rozmezí, a proto nemocní nekrvácí více.

Prasugrel, ticagrelor a STEMI: současná praxe

K současnému datu je převažujícím inhibitorem receptoru P_2Y_{12} v léčbě STEMI v České republice stále clopidogrel. Pronikání nových inhibitorů do běžné praxe bránily a brání nejméně tři důvody – pozdní registrace léčiva v České republice, cena léků a obavy z nežádoucích účinků.

První důvod je již odstraněn, prasugrel i ticagrelor jsou v ČR registrovány a lékaři s těmito léky postupně získávají zkušenosti. Cenová politika výrobců i úhrada zdravotních pojištěn však nenahrávají jejich masivnímu rozšíření do praxe, byť farmakoekonomické analýzy v jiných zdravotních systémech prokazují i ekonomickou efektivitu této léčby (13, 14).

Obavy z nežádoucích účinků mohou dominovat při dlouhodobém podávání. Dominující obavou lékařů při agresivní protideštičkové léčbě je možnost závažného krvácení. Data z jednotlivých studií i jejich metaanalýza však tuto obavu u nemocných se STEMI přesvědčivě vyvracejí. Musíme však mít na paměti, že šlo o relativně mladé nemocné s nízkým výchozím kardiovaskulárním rizikem. Skupina nemocných s těžším průběhem infarktu myokardu (Killipova klasifikace III. – IV. stupně) nebyla studována. V této populaci může být riziko krvácení jak podstatně vyšší pro celkově horší klinický stav nemocného a potřebu dalších instrumentálních intervencí, tak i nižší při poruše vstřebávání perorálních inhibitorů P_2Y_{12} při snížené střevní motilitě a v prostředí systémové zánětlivé odpovědi organismu (15, 16).

Vezmeme-li do úvahy uspořádání studií a jejich výsledky, můžeme hodnotit relativní účinnost prasugrelu i ticagreloru na snížení rizika ischemických příhod jako velmi podobnou. Prasugrel

bychom neměli použít u nemocných nad 75 let, u pacientů s hmotností pod 60 kg a u pacientů s anamnézou cévní příhody mozkové. Pacienti s anamnézou cévní příhody mozkové naopak měli prospěch z léčby ticagrelorem (17). Ticagrelor bychom naopak měli používat velmi opatrně u nemocných s chronickou obstrukční chorobou plicní a u nemocných s rizikem bradyarytmií. Pravděpodobnost blízké kardiokirurgické operace je spíše důvodem pro použití ticagreloru – být se dnes doporučuje vysadit 7 dnů před operací pro prokazatelné laboratorní přetrvávání protideštičkového efektu, klinický důkaz ze studie PLATO mluví o bezpečném provedení operace již od 2.–3. dne po vysazení.

Z praktického hlediska uvedené léky nebudou v tuto chvíli patřit do přednemocniční péče, ale měly by být podávány kardiologem při vstupu do nemocnice či přímo na katetizační sál. Důvodem je jednak současná absence dat o jejich podání v přednemocniční péči, ale hlavně nepraktické narušení jednoduchých algoritmů posádek záchranné služby nesnadnou stratifikací rizik a přímých kontraindikací pro prasugrel a ticagrelor. Současná praxe podávání 600 mg clopidogrelu posádkou záchranné služby je potom slučitelná s následným podáním ticagreloru, údaje pro podání prasugrelu v takové situaci zatím nemáme.

Domnívám se, že v současné době již nelze zavedení těchto léků do běžné praxe léčby STEMI ignorovat. Máme-li údaje o významném, téměř pětinném snížení mortality akutního infarktu myokardu, potom je situace podobná, jako bychom v devadesátých letech minulého století ignorovali v léčbě STEMI použití trombolytické léčby. Zároveň se domnívám, že tento příkaz doby platí především pro použití inhibitorů P_2Y_{12} v akutní fázi infarktu myokardu. Optimální délka a způsob duální protideštičkové léčby podle mého přesvědčení ještě musí být určena.

Závěr

Nové inhibitory destičkového receptoru P_2Y_{12} se ukazují vysoce účinné a přesvědčivě bezpečné v akutní fázi infarktu myokardu s elevací úseků ST. Místem jejich vstupu do léčby nemocných se STEMI by v tuto chvíli mělo být příjmové oddělení nemocnic a katetizační sál. Při pečlivé stratifikaci nemocných a zohlednění kontraindikací by měly umožnit větší účinnost léčby STEMI koronární angioplastikou. Clopidogrel si své místo v léčbě i nadále zachová jako lék druhé volby při přítomnosti kontraindikací prasugrelu a ticagreloru. Intravenózní inhibitor P_2Y_{12} bude v budoucnu pravděpodobně potřebný pro léčbu nemocných v těžkém klinickém stavu.

Literatura

1. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–2015.
2. Wallentin L, Becker RC, Budaj A. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057.
3. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 2005; 366: 1607–1621.
4. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179–1189.
5. Floyd CN, Passacquare G, Ferro A. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of platelet adenosine diphosphate receptor antagonists and their clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51: 429–442.
6. Deeks ED. Ticagrelor. *Drugs* 2011; 71: 909–933.
7. Damman P, Woudstra P, Kuijt WJ. P2Y12 platelet inhibition in clinical practice. *J Thromb Thrombolysis* 2012; 33: 143–153.
8. Floyd JS, Serebruany VL. Prasugrel as a potential cancer promoter: review of the unpublished data. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1078–1080.
9. Kaul S, Diamond GA. Prasugrel and cancer. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1010–1012.
10. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38). *Lancet* 2009; 373: 723–731.
11. Steg PG, James S, Harrington RA. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2010; 122: 2131–2141.
12. Bellemain-Appaix A, Brieger D, Beygui F. New P2Y12 inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1542–1551.
13. Arnold SV, Cohen DJ, Magnuson EA. Cost-effectiveness of oral antiplatelet agents – current and future perspectives. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 580–591.
14. Lim GB. Treatment with ticagrelor for 12 months after ACS is cost-effective. *Nat Rev Cardiol* 2012; Jul 10: Epub ahead of print.
15. Osmančík P, Paulů P, Toušek P. High leukocyte count and interleukin-10 predict high on-treatment-platelet-reactivity in patients treated with clopidogrel. *J Thromb Thrombolysis* 2012; 33: 349–354.
16. Osmančík P, Jirmář R, Hulíková K. A comparison of the VASP index between patients with hemodynamically complicated and uncomplicated acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75: 158–166.
17. James SK, Storey RF, Khurmi NS. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation* 2012; 125: 2914–2921.

Článek přijat redakcí: 3. 8. 2012

Článek přijat k publikaci: 30. 10. 2012

MUDr. Ivo Varvařovský, Ph.D.

Kardiologické centrum Agel
Kýjevska 44, 532 03 Pardubice
ivovarvarovsky@kc-agel.cz
