

Protidestičková terapie

Hynek Poul

Oddělení hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov, p. o.

Cílem protidestičkové léčby je primární či sekundární prevence aterotrombózy, která je příčinou vážných chorob (akutní koronární syndrom, ischemický iktus, kritické ischemie končetin), jež jsou nejčastějšími příčinami úmrtí ve vyspělých zemích. Kyselina acetylsalicylová a klopidoogrel jsou považovány za zlatý standard současné protidestičkové léčby s prokázaným klinickým přínosem. Jejich stinnými stránkami jsou nedostatečný efekt, rezistence k terapii u části populace, lékové interakce a zvýšené riziko krvácení. Nedostatečný účinek stávající protidestičkové léčby je pozorován rovněž u specifických skupin pacientů, jakými jsou např. diabetici 2. typu či pacienti s ischemickou chorobou dolních končetin. V současné době je již k dispozici celá řada nových protidestičkových léků inhibujících různé fáze tvorby destičkového trombu. Preparáty typu blokátorů ADP receptorů P2Y₁₂, antagonistů destičkových trombinových receptorů PAR-1, blokátorů syntézy tromboxanu A₂ či antagonisté jeho receptorů a antagonisté povrchových destičkových glykoproteinů (GP IIb/IIIa) prošly celou řadou klinických studií a některé již mají místo v klinické praxi. Lepší účinnost nových léků oproti standardům byla dosud prokázána pouze v některých specifických situacích. Protidestičková terapie je vždy spojena se zvýšeným výskytem krvácivých komplikací.

Klíčová slova: protidestičková léčba, aterotrombóza, blokátory ADP receptorů P2Y₁₂, antagonisté destičkových trombinových receptorů PAR-1, blokátory syntézy tromboxanu A₂, antagonisté povrchových destičkových glykoproteinů (GP IIb/IIIa).

Antiplatelet therapy

The aim of antiplatelet therapy is the primary and secondary prevention of atherothrombosis which causes serious diseases (acute coronary syndrome, ischemic stroke, peripheral artery disease) that are among the leading causes of mortality in developed countries. Acetylsalicylic acid and clopidogrel are considered as the gold standard of antiplatelet therapy with verified benefit. The main drawbacks of them are treatment failure, individual resistance to the therapy, drug interactions and increased risk of bleeding. A limited efficacy of classic antiplatelet drugs is observed in some specific groups of patients, for example in patients with type 2 diabetes mellitus or those with peripheral artery disease. Currently, numerous new antiplatelet drugs are available which inhibit different phases of platelet thrombus formation. Antiplatelet drugs targeting ADP receptors P2Y, thrombin receptors PAR-1, thromboxane A₂ synthesis and IIb/IIIa glycoprotein receptors have been tested in a large number of clinical trials and some of them are used in clinical practice. But only some of the new drugs in some specific situations have been shown to be superior to aspirin or clopidogrel. Antiplatelet therapy is always associated with an increased incidence of bleeding complications.

Key words: antiplatelet therapy, atherothrombosis, ADP receptor P2Y inhibitors, PAR-1 thrombin receptor inhibitors, inhibitors of thromboxane A₂ synthesis, IIb/IIIa glycoprotein inhibitors.

Klin Farmakol Farm 2012; 26(2): 79–82

Úvod

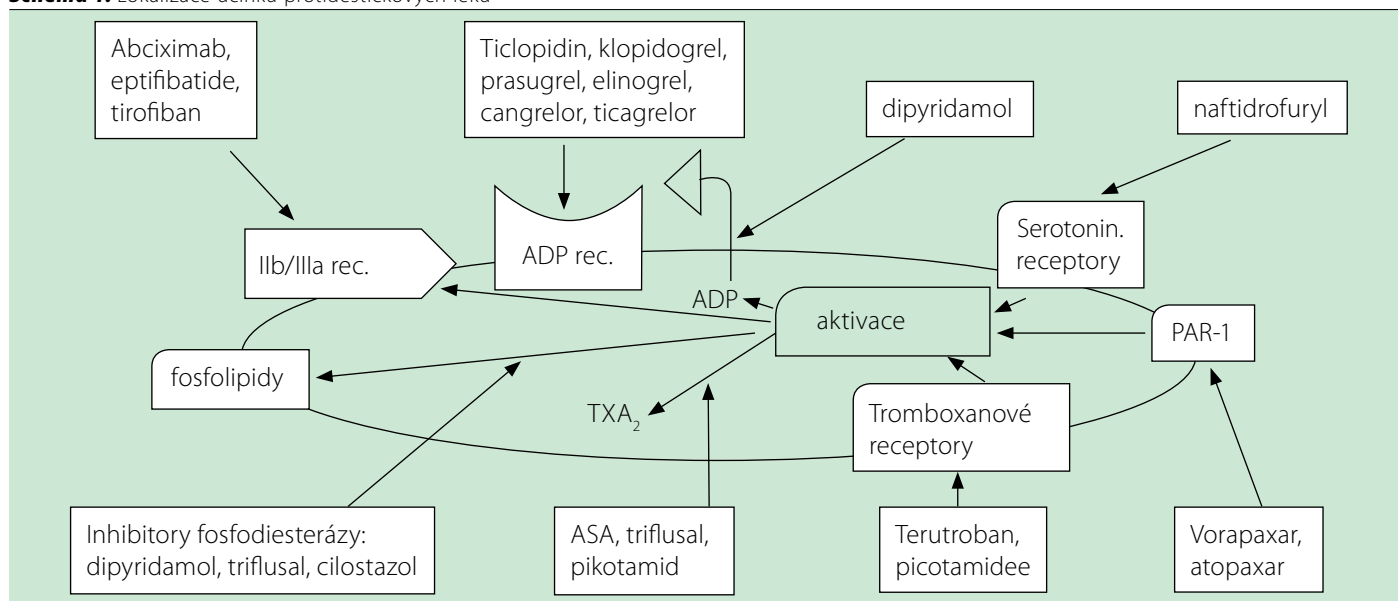
Lidská krevní destička (trombocyt) je bezjaderný krevní element se schopností adhezivitu a agregece, který hraje zásadní roli v procesu hemostázy (zástavy krvácení) a hemokoagulace (krevního srážení). Patofyziologicky trombocyty hrají jednu z klíčových rolí v procesu aterotrombózy. Protidestičkovou léčbou je v odborné literatuře myšlena nikoliv léčba zaměřená na redukci počtu krevních destiček, nýbrž léčba ovlivňující funkci trombocytů, tzn. inhibující některou z fází tvorby destičkové zátky, tzv. bílého trombu, který je výsledkem jejich aktivace po styku s kolagenem. Základním cílem této léčby je primární či sekundární prevence aterotrombózy, jež je patofyziologickou příčinou chorob (1, 2), které jsou ve vyspělém světě hlavními příčinami morbidit a mortality a patří mezi ně zejména akutní koronární syndromy (AKS), ischemické cévní mozkové příhody a symptomatické uzávěry periferního arteriálního řečiště (3). Tradiční označení protidestičkových léků

jako antiagregancií je v současnosti opouštěno vzhledem k věčné nepřesnosti, jež toto označení obsahuje, neboť jednotlivé skupiny protidestičkových léků ovlivňují různé fáze aktivace trombocytů, inhibují tedy jejich funkci nejen v době agregece, ale rovněž aktivace a kontrakce s degranulací (4). Nejstarší klinické využití mají inhibitory cyklooxygenázy (aspirin). Dále jsou používány blokátory ADP receptorů P2Y₁₂, reverzibilní i ireverzibilní, antagonisté destičkových trombinových receptorů PAR-1, blokátory syntézy tromboxanu A₂ či antagonisté jeho receptorů a antagonisté povrchových destičkových glykoproteinů (GP IIb/IIIa). Ty jsou zatím dostupné pouze v parenterální formě, a tak je jejich využití omezeno na léčbu akutních koronárních syndromů. Zásadními nevýhodami současných terapeutických postupů používaných v protidestičkové léčbě je nedostatečná účinnost s rizikem recidivy či primární manifestace aterotrombotické události, riziko krvácivých komplikací při léčbě a možnost rezistence na léčbu. Toto je též hlavním

důvodem vývoje nových protidestičkových léků zasahujících v různých fázích vzniku trombu, jejichž užití v kombinaci či monoterapii zvýší účinnost léčby a sníží riziko rezistence na ni. V současnosti užívání kteréhokoliv protidestičkového léku zvyšuje riziko krvácivých komplikací (5).

Primární hemostáza

Vznik destičkového trombu je iniciován zpravidla kontaktem kolagenních vláken s povrchem trombocytu a jeho následnou fixací k cévní stěně. Za fixaci jsou odpovědné povrchové receptory destičky a bivalentní molekuly von Willebrandova faktoru (vWF), tuto fázi procesu neumíme zatím účinně farmakologicky ovlivnit, ačkoliv ve fázi testování je inhibitor kolagenem a ristocetinem spouštěných trombocytárních funkcí DZ-697b. Adheze vede ke stimulaci receptorů (tromboxanových, serotoninových, ADP atd.) a aktivaci trombocytu s vyplavením celé řady působků při degranulaci (např. trom-

Schéma 1. Lokalizace účinku protideštičkových léků

boxanu, ADP, serotoninu). Současně dochází k iniciaci syntézy a expresi specifických povrchových receptorů glykoproteinů GP IIb/IIIa, které jsou následně zodpovědné za samotný proces agregace (za účasti fibrinogenu, vWF aj.). Trombin jako produkt koagulační kaskády je dalším významným aktivátorem trombocytů (6, 7, 8). Existují rovněž působky, jež mohou zvýšit stabilitu trombocytu a jeho menší „ochotu“ k aktivaci. Známá je tato funkce především u cyklického guanosin monofosfátu (cGMP) a cyklického adenosin monofosfátu (cAMP) (4). Na tomto mechanismu je založeno působení inhibitorů fosfodiesterázy dipyridamolu a cilostazolu, které zvyšují koncentraci cAMP v trombocytu (9). Antitrombotický účinek těchto preparátů je však slabý a efekt této protideštičkové terapie nebyl v klinických studiích prokázán, vyjma použití dipyridamolu v sekundární prevenci ischemického infarktu ovšem pouze v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou v terapeutické dávce (10, 11). Koncentraci cGMP v trombocytech zvyšují molisidomin a prostaglandiny, zde však nelze mluvit o protideštičkové léčbě v pravém slova smyslu.

Blokátory syntézy tromboxanu a antagonisté tromboxanových receptorů

Do této skupiny patří rovněž nejstarší a dosud referenční látka protideštičkové terapie kyselina acetylsalicylová (ASA). ASA ireverzibilně inaktivuje cyklooxygenázu 1 a 2 (COX 1, 2), což vede k bloádě syntézy prostanoidů mezi nimi tromboxanu A_2 a prostacyklinu (12). Trombocyty, v kterých se vyskytuje pouze izoforma COX 1, nedokáží syntetizovat novou cyklooxygenázu, proto efekt aspirinu přetrvává po celou dobu života krevní destičky.

ASA se dobře vstřebává z trávicího traktu a k maximální inhibici agregace dochází za 30–40 minut po užití. Účinek nastupuje již od dávky 30 mg/den, dostatečnou klinickou účinnost ve studiích však vykazují dávky od 80 mg/den. Největšími nevýhodami aspirinu jsou zvýšené riziko krvácení, jež ve studiích zaměřených na primární prevenci bylo až dvojnásobné oproti placebu, možnost geneticky podmíněné rezistence na léčbu při polymorfismu genu COX-1 (C50T), která je spojena s horší prognózou nemocných (13), snížení účinku interakcemi s dalšími farmaky a v neposlední řadě non-compliance pacientů podmíněná hlavně horním dyspeptickým syndromem při užívání ASA (14). Z lékových interakcí vede k významnému snížení účinku ASA zejména současná terapie nesteroidními antiflogistiky (NSAID), zvláště ibuprofenem a naproxenem (15). Těto interakce lze předejít podáním aspirinu 1 hodinu před užitím NSAID (16). Zastoupení non-responderů na terapii se pohybuje dle výsledků jednotlivých studií mezi 10–40%, velký rozptyl je způsoben použitím různých laboratorních metod, jimiž je agregace trombocytů hodnocena (17). Velká intraindividuální variabilita výsledků svědčí pro zásadní podíl špatné compliance. Screening účinnosti léčby není tedy zatím doporučován (18, 19). Přes výše uvedené slabiny zůstává ASA základním lékem v primární i sekundární prevenci AKS s pozitivním efektem na morbiditu i mortalitu (20). Užití v primární prevenci u dosud asymptomatických nemocných je indikováno pouze u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem (>1 % za rok) dle Framingham Heart Study (21). U pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční (IHS), některou z akutních forem IHS či po koronárních intervencích je benefit z léčby aspirinem jednoznačný (20).

Triflusal je inhibitor cyklooxygenázy ze skupiny salicylátů, není však derivátem aspirinu. Blokuje nejen metabolismus kyseliny arachidonové v trombocytech, ale je současně inhibitorem trombocytární fosfodiesterázy a ovlivňuje působení endoteliálního prostacyklinu. Zůstává funkční u pacientů rezistentních k ASA a lze ho použít u nemocných s aspirinem indukovaným astmatem. Je doporučenou alternativou antitrombotické léčby u pacientů po ischemickém infarktu nekardioembolické etiologie (22). Širšímu rozšíření preparátu do praxe zatím brání vysoká cena. Znovuobjevením procházejí přímí antagonisté tromboxanu, jejichž výhodou je inhibice i tromboxanu netrombocytárního původu. Očekávána je vyšší účinnost u pacientů s rezistencí k ASA, pacientů s diabetem 2. typu a pacientů s periferními tepennými uzávěry, u kterých léčba aspirinem často selhává. Terutroban prošel fází klinických studií. Studie PERFORM neprokázala vyšší účinnost a lepší bezpečnost ve srovnání s aspirinem u pacientů po ischemickém infarktu (23). Picotamide je preparát s dvojitou inhibicí, blokuje jak tromboxan syntetázu, tak samotné tromboxanové receptory. Snížil kardiovaskulární mortalitu a prokázal lepší efekt ve srovnání s ASA ve studiích u pacientů s diabetem 2. typu a onemocněním periferních tepen (24).

Blokátory receptorů ADP

Thienopyridiny jsou ireverzibilní blokátory ADP receptoru $P2Y_{12}$. Finálním efektem blokady ADP receptoru je zamezení aktivace destičkového receptoru GP IIb/IIIa (25). Ticlopidin je prvním thienopyridinem v klinické praxi. Byla prokázána jeho účinnost v prevenci trombózy koronárních stentů při kombinované léčbě s ASA. Dnes je jeho užívání považováno za obsolentní a zůstává pouze

záložním lékem při nemožnosti užití modernějších preparátů z této skupiny. Dominantní postavení má v současnosti thienopyridin druhé generace, klopido-grel, vzhledem k obdobné klinické účinnosti jako tiklopidin, ovšem lepšímu bezpečnostnímu profilu (nižší výskyt krvácivých komplikací, dřeňo-vých útlumů) (26). Thienopyridiny jsou proléčiva s nutností metabolické aktivace cestou cytochromu P450, což vede k delší době do nástupu účinku po podání (klopidogrel 2–4 hodiny), tuto nevýhodu lze částečně zmírnit podáním nasycovací dávky. V případě klopidogrelu je klíčovým izoenzymem pro konverzi polymorfní oxidáza CYP 2C19, která má až u 30% populace jednu defektní alelu, což má za důsledek nedostatečný efekt léku (27, 28) a tímto podmíněná nedostatečná klinická účinnost je hlavním nedostatkem léčby klopidogrelem (29). Lepší účinnosti léku u pacientů s tímto defektem lze částečně dosáhnout navýšením dávky (28). Prasugrel je thienopyridin 3. generace, jenž je aktivován ve střevní stěně (30) a jeho metabolismus není tedy ovlivněn polymorfizmem CYP. Má tudíž méně lékových interakcí (31, 32) a je funkční i u pacientů rezistentních ke klopidogrelu. Je rovněž dostupný v perorální (p.o.) formě, má však výrazně kratší dobu do nástupu účinku (30 minut). Ve studii TRITON-TIMI 38 prokázal prasugrel lepší výsledky oproti klopidogrelu u pacientů s AKS ovšem s vyšším výskytem krvácivých komplikací (33). Benefit však převyšuje nad riziky. Největší přínos oproti klopidogrelu byl prokázán u pacientů po implantaci stentu. Elinogrel je nový thienopyridin, který má na rozdíl od předchozích reverzibilní vazbu kompetitivního charakteru na receptor P2Y₁₂, rychlý nástup a krátkou dobu trvání účinku (34). Lék je dostupný v p.o. i parenterální formě a ve studiích vykazuje příznivější bezpečnostní profil oproti starším thienopyridinům. Podání thienopyridinů v kombinaci s aspirinem při léčbě AKS a při koronárních intervencích je dnes považováno za zlatý standart (35, 36). Ticagrelor je antagonist ADP receptorů non-thienopyridinového charakteru. Je dostupný v perorální formě a účinek je přímý (nejedná se o proléčivo) s nástupem v horizontu 2–4 hodin, blokáda ADP receptorů je reverzibilní, z čehož plyne kratší efekt léku s nutností podání ve dvou denních dávkách (37). Ve studii PLATO vykázal ve srovnání s klopidogrelem při 12 měsíčním podávání pacientům po infarktu myokardu s elevací ST úseku redukcí rizika smrti a atherotrombotických příhod bez zvýšení rizika závažného krvácení (38). Nejčastějším nežádoucím účinkem při léčbě ticagrelem je vyšší výskyt asymptomatických atrio-ventrikulárních blokád a obdobně jako u všech reverzibilních blokátorů receptorů P2Y₁₂ (elinogrel, ticagrelor, cangrelor) dechová nedostatečnost (39).

Ticagrelor je alternativou thienopyridinů při duální antitrombotické léčbě po akutním koronárním syndromu (36). Cangrelor je rovněž non-thienopyridinový antagonist ADP receptoru P2Y₁₂ s přímým a reverzibilním účinkem. Výhodou je velice rychlý nástup účinku v řádu minut, efekt je však rovněž velice krátkodobý v řádu desítek minut, proto je nutné kontinuální parenterální podání a užití je omezeno na léčbu AKS (40). Vzhledem k rychle odeznívajícímu účinku jsou naděje vkládány především v užití léku v rámci překlenovací léčby před urgentním kardiokirurgickým výkonem.

Antagonisté destičkových serotoninových receptorů

Antagonisté serotoninových receptorů mají pouze mírný protideštičkový efekt. V klinické praxi je užíván naftidrofuryl. Přínosnost terapie je prokázána u periferního arteriálního postižení, kde byla potvrzena metaanalýzou 26 studií (41). Naftidrofuryl byl rovněž vyhodnocen jako jediný efektivní lék v této indikaci ve srovnání s cilostazolem, pentoxifylinem a inositol nikotinamidem (41). Kontraindikováno je vzhledem k hrozícímu steel fenoménu jeho podání u AKS.

Antagonisté trombinových receptorů PAR-1

Novou nadějnou skupinou léků jsou antagonisté trombinových receptorů PAR-1 vorapaxar a atopaxar, které mají svým protizánětlivým působením rovněž vliv na stabilizaci aterosklerotického plátu (4). Vorapaxar je reverzibilní perorálně podávaný antagonist destičkového receptoru trombinu PAR-1, který prošel třetí fází klinického testování, s rychlým nástupem účinku (do hodiny) a dlouhým poločasem (t_{1/2}>70 hodin) (42). Studie s PAR-1 antagonisty prokazují snížení výskytu kardiovaskulárních událostí, ovšem se současným nárůstem krvácivých komplikací (39). Ve studii TRACER přidání vorapaxaru ke standardní léčbě u pacientů s AKS nevedlo k signifikantnímu snížení počtu úmrtí z kardiálních příčin, infarktů myokardu a ischemických iktů, ovšem významně zvýšilo počet významných krvácení, včetně intrakraniálních (43).

Antagonisté glykoproteinových receptorů GP IIb/IIIa

V klinické praxi jsou užívány pouze parenterální preparáty, jejichž užití je omezeno na terapii AKS a koronární intervence. Dosud testované perorální molekuly vykazovaly v klinických studiích výrazně zvýšené riziko krvácivých komplikací a díky nízké afinitě ke GP IIb/IIIa receptoru rovněž vznik rebound fenoménu, protrombotického stavu po

jejich vysazení (4). Toto vedlo ke zvýšení mortality ve studiích s těmito preparáty. Abciximab je Fab část monoklonální protilátky proti GP IIb/IIIa receptoru, proto je jeho vazba na receptor trvalá. Preparát byl testován v mnoha studiích u pacientů s AKS s elevací ST segmentu podstupujících primární koronární intervenci (PCI). Benefit byl prokázán u pacientů, u kterých byla provedena implantace koronárního stentu. Významně zvýšené riziko krvácivých komplikací bylo u pacientů současně léčených heparinem ve vyšších dávkách (100 IU/kg). Přínosné bylo přidání abciximabu ke standardní duální antiagregaci u pacientů podstupujících elektivní PCI pouze v případě výrazně zvýšeného rizika periprocedurálních komplikací (nestabilní plát, venózní štěp), u ostatních naopak zvýšené riziko krvácivých komplikací převyšovalo benefit trojitě antitrombotické léčby (44, 45). Dalšími dostupnými preparáty z této skupiny jsou optifibatid a tirofiban. Obě látky mají kompetitivní vazbu na receptor GP IIb/IIIa, takže po přerušení jejich aplikace dochází k obnově funkce trombocytů po cca 4 hodinách. U těchto preparátů jsou k dispozici data o příznivém účinku v kombinaci s klopidogrelem 600 mg u AKS před primární PCI, pokud čas od zahájení léčby do provedení intervence přesahuje 2,5 hodiny. Při renální insuficienci je nutno redukovat dávky obou preparátů. Podání antagonistů GP IIb/IIIa při konzervativní léčbě AKS není doporučováno (46).

Závěr

Přes omezení a nedostatky zůstává kyselina acetylsalicylová zlatým standardem protideštičkové léčby a zůstává základním preparátem této terapie (36). U pacientů s nestabilní formou ICHS a pacientů podstupujících koronární intervenci je indikována duální antitrombotická terapie ASA + klopidogrel (47). Doba podávání duální terapie je závislá na charakteru provedeného výkonu v koronárním řečišti. Kombinace aspirinu s klopidogrelem v primární prevenci atherotrombotických komplikací se naopak neprokázala jako přínosná (48). Vzhledem k zvýšenému riziku krvácivých komplikací, zvláště v horní etáži GIT, při duální antiagregaci je u rizikových pacientů doporučováno současně podávání blokátorů protonové pumpy (5). U pacientů s indikací k protideštičkové terapii a současně kontraindikací ASA je preparátem volby klopidogrel (49). Ten vykazuje lepší efekt v monoterapii u pacientů s postižením periferního arteriálního řečiště (50) a v sekundární prevenci u pacientů po ischemickém iktu, kde je účinnost obdobná jako u kombinace aspirin + dipyridamol. Poměrně výrazný počet pacientů, neodpovídajících na léčbu, hovoří pro vhodnost zavedení dostupného

výšetření účinnosti protidestičkové léčby, ideálně typu point-of-care testu (POCT). Limity v současnosti užívaných antiagregancií, zejména rezistence, jež může být současně k oběma základním, výše uvedeným preparátům, výskyt nežádoucích účinků (krvácení, astma), farmakologické vlastnosti (opožděný nástup účinku u klopidoogrelu, lékové interakce), jsou jasným důvodem k vývoji a zavádění nových protidestičkových léků do klinické praxe.

Literatura

- Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 1989; 63(Suppl E): 114–120.
- Fuster V, Badimon L, Badimon J, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1992; 326: 242–250, 310–318.
- Bultas J. Nové účinné látky a postupy v antitrombotické léčbě. *Medical Tribune* 2008; 18: 39–46.
- Karetová J, Bultas J. Nové protidestičkové léky v léčbě kardiiovaskulárních chorob. *Interní Med.* 2009; 11(4): 175–177.
- Mořovská Z, Widimský P. Protidestičková léčba ischemické choroby srdeční. *Postgraduální medicína.* 2008; 7: 718–723.
- Jackson SP. The growing complexity of platelet aggregation. *Blood.* June 15, 2007; 109(12): 5087–5095.
- Müller I, Klocke A, Alex M, et al. Intravascular tissue factor initiates coagulation via circulating microvesicles and platelets. *FASEB J.* 2003; 17(3): 476–478.
- Lentz BR. Exposure of platelet membrane phosphatidylserine regulates blood coagulation. *Prog Lipid Res.* 2003; 42(5): 423–438.
- Mills DC, Smith JB. The influence on platelet aggregation of drugs that affect the accumulation of adenosine 3':5'-cyclic monophosphate in platelets. *Biochem J.* 1971; 121: 185–196.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci.* 1996; 143(1–2): 1–13.
- Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 367(9523): 1665–1673.
- Loll PJ, Picot D, Garavito RM. The structural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandin H2 synthase. *Nat Struct Biol.* 1995; 2(8): 637–643.
- Sofi F, Marcucci R, Gori AM, et al. Residual platelet reactivity on aspirin therapy and recurrent cardiovascular events – A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2008; 128(2): 166–171.
- Schwartz K, Schwartz D, Ghosheh K, et al. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; 95: 973–975.
- Catella-Lawson F, Reilly M, Kapoor S, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809–1817.
- Kessler P. Nová antitrombotika. *Med. praxi* 2011; 8(4): 160–162.
- Kvasnička J, Hájková J, Bobčíková P. Polymorfizmy krevních destiček a možnosti monitorace účinku protidestičkové léčby. *Intervenční a akutní kardiologie.* 2008; 7(6): 215–218.
- Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW, et al. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(6): 1309–1311.
- Patrono C, Baignet C, Hirsh J, Roth G. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians evidence – based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 199–233.
- Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
- Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998; 97: 1837–1847.
- Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 14(Suppl 2): 601–636.
- Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A, Fisher M, Ford I, Fox KM, Hennerici MG, Mattel HP, Rothwell PM, de Cordoue A, Frattacci MD. PERFORM Study Investigators. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet.* 2011; 377(9782): 2013–22. Epub 2011 May 25.
- Celestini A, Violi F. A review of picotamide in the reduction of cardiovascular events in diabetic patients. *Vasc Health Risk Manag.* 2007; 3(1): 93–98.
- Li YG, Ni L, Brandt JT, Small DS, et al. Inhibition of platelet aggregation with prasugrel and clopidogrel: an integrated analysis in 846 subjects. *Platelets.* 2009; 20(5): 316–327.
- Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gerschlick AH. CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting. The clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation.* 2000; 102: 624–629.
- Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation.* 2004; 109(2): 166–171.
- Gladding P, Webster M, Zeng I, et al. The pharmacogenetics and pharmacodynamics of clopidogrel response: an analysis from the PRINC (Plavix Response in Coronary Intervention) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008; 1(6): 620–627.
- Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA.* 2009; 302(8): 849–857.
- Hagihara K, Kazui M, Ikenaga H, et al. Comparison of formation of thiolactones and active metabolites of prasugrel and clopidogrel in rats and dogs. *Xenobiotica.* 2009; 39(3): 218–226.
- Dobesh PP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel, a thienopyridine P2Y12 inhibitor. *Pharmacotherapy.* 2009; 29(9): 1089–1102.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation.* 2009; 119(19): 2553–2560. Epub 2009 May 4.
- Wiviott SD, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007; 15: 357.
- Ueno M, Rao SV, Angiolillo DJ. Elinogrel: pharmacological principles, preclinical and early phase clinical testing. *Future Cardiol.* 2010; 6(4): 445–453.
- Fintel DJ. Oral antiplatelet therapy for atherothrombotic disease: overview of current and emerging treatment options. *Vasc Health Risk Manag.* 2012; 8: 77–89. Epub 2012 Feb 15.
- Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Guterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, Akl EA, Lansberg MG, Guyatt GH, Spencer FA. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(Suppl 2): 637S–68S.
- Cannon CD, et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 6, 50(19): 1844–1851.
- Sgueglia GA, Tarantini G, Niccoli G. Ticagrelor in ST-Elevation Myocardial Infarction. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012 Feb 7 (v tisku).
- Packard KA, Campbell JA, Knezevich JT, Davis EM. Emerging antiplatelet therapy for coronary artery disease and acute coronary syndrome. *Pharmacotherapy.* 2012; 32(3): 244–273.
- White HD, Chew DP, Dauerman HL, Mahaffey KW, Gibson CM, Stone GW, Gruber L, Harrington RA, Bhatt DL. Reduced immediate ischemic events with cangrelor in PCI: a pooled analysis of the CHAMPION trials using the universal definition of myocardial infarction. *Am Heart J.* 2012; 163(2): 182–190.
- Squires H, Simpson E, Meng Y, Harnan S, Stevens J, Wong R, Thomas S, Michaels J, Stansby G. A systematic review and economic evaluation of cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. *Health Technol Assess.* 2011; 15(40): 1–210.
- Chintala M, et al. Basic and translational research on proteinase-activated receptors: antagonism of the proteinase-activated receptor 1 for thrombin, a novel approach to antiplatelet therapy for atherothrombotic disease. *J Pharmacol Sci.* 2008; 108(4): 433–438.
- Tricoci P, Huang Z, Held C, Moliterno DJ, Armstrong PW, Van de Werf F, White HD, Aylward PE, Wallentin L, Chen E, Lokhnygina Y, Pei J, Leonardi S, Rorick TL, Kilian AM, Jennings LH, Ambrosio G, Bode C, Cequier A, Cornel JH, Diaz R, Erkan A, Huber K, Hudson MP, Jiang L, Jukema JW, Lewis BS, Lincoff AM, Montalescot G, Nicolau JC, Ogawa H, Pfisterer M, Prieto JC, Ruzillo W, Sinnaeve PR, Storey RF, Valgimigli M, Whellan DJ, Widimsky P, Strony J, Harrington RA, Mahaffey KW; TRA-CER Investigators. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2012; 366(1): 20–33. Epub 2011 Nov 13.
- de Queiroz Fernandes Araujo Jo, Veloso Hh, Braga De Paiva Jm, et al. Efficacy and safety of abiximab on acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary interventions: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am Heart J.* 2004; 148: 937–943.
- Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet.* 2002; 359: 189–198.
- Bělohávek J, Ashermann M. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu akutních koronárních syndromů bez elevací ST úseků na EKG. *Cor Vasa* 2008; 50(Suppl): 157–1523.
- Klopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. 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.
- Wang TH, Bhatt DL, Fox KAA, et al. On behalf of the CHARISMA Investigators. An analysis of mortality rates with dual-antiplatelet therapy in the primary prevention population of the CHARISMA trial. *Eur Heart J.* 2007; 28: 2200–2207.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996; 348: 1329–1339.
- Basili S, Raparelli V, Vestri A, Di Tanna GL, Violi F. Comparison of efficacy of antiplatelet treatments for patients with claudication. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2010; 103(4): 766–773. Epub 2010 Feb 19.

Článek přijat redakcí: 15. 3. 2012

Článek přijat k publikaci: 12. 5. 2012

MUDr. Hynek Poul

Oddělení hematologie a transfuziologie

Nemocnice Pelhřimov, p. o.

Slovanského Bratrství 710, 393 01 Pelhřimov

hpoul@hospital-pe.cz