

Ticagrelor – první reverzibilní inhibitor ADP receptorů typu P2Y₁₂

Jan Bultas

Farmakologický ústav 3. LF UK Praha

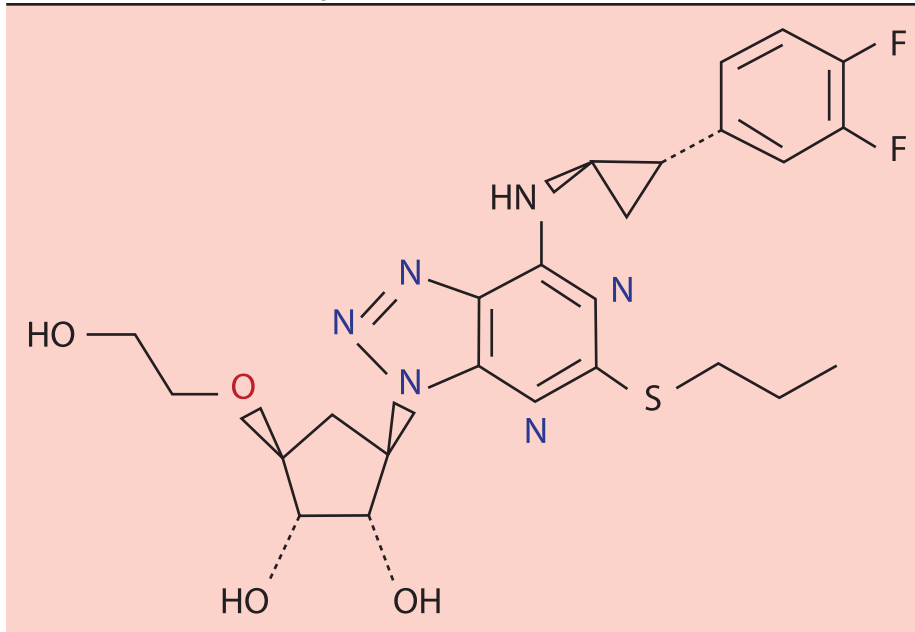
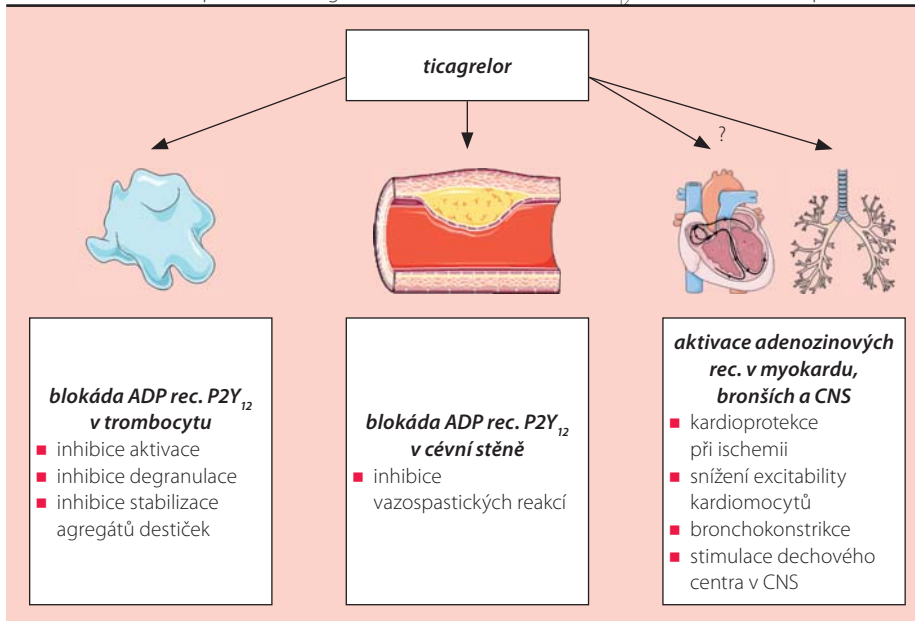
Protidestičková léčba založená na inhibici trombocytárních receptorů pro adenosin difosfát (ADP) typu P2Y₁₂, spolu s blokádou aktivační tromboxanu A₂ acetylsalicylovou kyselinou, patří k zavedeným léčebným postupům v indikaci snížení trombotických komplikací u nemocných s vyšším rizikem příhody. Užití „zlatého standardu“ – clopidogrelu je spojeno s asi 30% výskytem rezistence k léčbě při polymorfismu bioaktivačních enzymů. Tato skutečnost vedla k zavedení nových a spolehlivějších inhibitorů ADP receptorů. Prvním představitelem nové generace non-tienopyridinových reverzibilních inhibitorů ADP receptorů P2Y₁₂ je ticagrelor. Inhibice receptoru je zprostředkována z větší míry mateřskou látkou, z menší aktivním metabolitem. Po perorálním podání se ticagrelor rychle a stabilně rezorbuje, nástup účinku je rychlý – 30 až 60 minut, eliminační poločas se pohybuje mezi 6–13 hodinami, biodegradován je izoenzymem CYP3A4 a vylučován játry do žluči. Reverzibilita blokády a efekt omezený na 12–24 hodin vede sice na jedné straně k větším nárokům na spolupráci nemocného, na druhé straně je však docíleno větší bezpečnosti při případném krvácení či nutnosti intervence. Účinnost a bezpečnost ticagreloru byla prověřována v řadě studií, rozhodující však jsou výsledky studie PLATO. V této morbiditně/mortalitní studii byl porovnáván účinek ticagreloru s clopidogrelem u nemocných s akutními koronárními příhodami (typu STEMI i non-STEMI). Nárazová dávka ticagreloru byla aplikována 180 mg a udržovací 2× denně 90 mg, nárazová dávka clopidogrelu 300 či 600 mg a udržovací 75 mg jednou denně. Téměř všichni nemocní (94%) byli léčeni též kyselinou acetylsalicylovou. Délka trvání léčby byla 6–12 měsíců. Doložen byl významný pokles kombinovaného ukazatele (kardiovaskulární mortality a nefatálního infarktu myokardu či iktu) proti clopidogrelu o 16%, o stejné procento poklesl též ukazatel při záměně kardiovaskulární úmrtnosti za celkovou mortalitu. U nemocných s implantací stentu v rámci primární intervence klesl výskyt trombotického uzávěru v místě stentu při léčbě ticagrelorem o 33%. Při sledování bezpečnosti nedošlo k navýšení krvácivých příhod ani v jedné kategorii (závažné, život ohrožující či smrtelné). V indikaci prevence trombotických příhod u nemocných s akutními koronárními příhodami typu anginy pectoris a infarktu myokardu bez elevace úseku ST (non-STEMI příhody) či s infarktem myokardu s elevací úseku ST (STEMI příhody) je ticagrelor schválen k užití, optimálně v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou, v dávce 2× denně 90 mg.

Klíčová slova: ticagrelor, protidestičkové léky, akutní koronární syndromy, inhibitory ADP receptorů P2Y₁₂.

Ticagrelor – first reversible inhibitor of ADP receptor P2Y₁₂

Antiplatelet therapy based on the inhibition of the platelet P2Y₁₂ receptor for adenosine diphosphate (ADP) along with the inhibition of thromboxane A₂ production by acetylsalicylic acid is among the well-established therapeutic approaches for reducing thrombotic complications in patients at a high risk. The use of the gold standard – clopidogrel – is associated with an approximately 30% rate of resistance to treatment when there is polymorphism in the bioactivating enzymes. This fact has resulted in the introduction of new and more reliable inhibitors of ADP receptors. Ticagrelor is the first of a new generation of non-thienopyridine reversible inhibitors of ADP receptors P2Y₁₂. The inhibition of the receptor is mediated to a greater degree by the parent substance, to a lesser degree by the active metabolite. Following oral administration, ticagrelor resorbs rapidly and stably with a rapid onset of action of 30 to 60 minutes; the elimination half-life ranges from 6 to 13 hours. It is biodegraded by the CYP3A4 isoenzyme and excreted by the liver into bile. The reversibility of the inhibition and an effect confined to 12–24 hours result, on one hand, in greater demands for patient compliance; however, on the other hand, greater safety is achieved in the case of bleeding or when an intervention is required. The efficacy and safety of ticagrelor have been tested in a number of trials; however, the results of the PLATO trial are of decisive importance. This morbidity/mortality trial compared the effect of ticagrelor with that of clopidogrel in patients with acute coronary events (of the STEMI and non-STEMI type). Ticagrelor was given at a loading dose of 180 mg, followed by maintenance doses of 90 mg twice a day; clopidogrel was given at a loading dose of 300 or 600 mg and a maintenance dose of 75 mg once a day. Nearly all the patients (94%) were also treated with acetylsalicylic acid. The duration of treatment was 6 to 12 months. A significant reduction in the combined endpoint (cardiovascular mortality and nonfatal myocardial infarction or stroke) was demonstrated, with a decrease by 16% compared to clopidogrel; the same decrease was noted when cardiovascular mortality was replaced by overall mortality. In patients with stent implantation as part of primary intervention, the rate of thrombotic stent occlusion decreased by 33% with ticagrelor treatment. In terms of safety, there was no increase in bleeding episodes in any of the categories (severe, life-threatening or fatal). When indicated to prevent thrombotic episodes in patients with acute coronary events such as angina pectoris and non-ST segment elevation myocardial infarction (non-STEMI events) or with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI events), ticagrelor has been approved for use, optimally in combination with acetylsalicylic acid, at a dose of 90 mg twice a day.

Key words: ticagrelor, antiplatelet drugs, acute coronary syndromes, inhibitors of ADP receptor P2Y₁₂.

Obrázek 1. Strukturní vzorec ticagreloru**Obrázek 2.** Schéma působení ticagreloru na inhibici ADP rec. P2Y₁₂ a aktivaci ADP receptorů

Významným přínosem v prevenci a v léčbě aterotrombotických příhod bylo zavedení blokátorů trombocytárních receptorů pro adenosin difosfát – **ADP receptorů podtypu P2Y₁₂**. Koncem sedmdesátých let byl zaveden ticlopidin, počátkem devadesátých let clopidogrel a koncem prvního desetiletí 21. století prasugrel. Nevýhodou první generace byl velmi pomalý nástup účinku a riziko neutropenie. Léčba **clopidogrelem**, který má již podstatně rychlejší nástup účinku a větší bezpečnost, je bohužel zatížena nestandardní terapeutickou odpovědí, tj. vyšším rizikem nedostatečné léčebné odpovědi asi u třetiny léčených. Důvodem semirezistence či rezistence k protideštičkovému účinku clopidogrelu je u části nemocných na podkladě nízké rezorpce na úrovni enterocyty (při vy-

soké aktivitě efluxní pumpy glykoproteinu-P) či na straně druhé nedostatečnou biokonverzi proléčiva na farmakologicky aktivní tiolový metabolit 2-oxo-clopidogrel (při genotypu typu loss-of-function na úrovni oxidázy CYP2C19 či esterázy paroxonázy-1) (1). Třetí generace ireverzibilních blokátorů ADP receptorů – představované **prasugrelem** – zůstává minimální riziko vzniku neutropenie, výhodou je rychlejší nástup účinku, avšak hlavní předností je minimální výskyt rezistence k léčbě, neboť bioaktivace nevyžaduje enzymy s významným polymorfizmem aktivity.

Jak bylo řečeno, společnou vlastností těchto představitelů tří generací tienopyridinových blokátorů ADP receptorů je ireverzibilní inhibice vlastního receptoru. Díky tomu, že bezja-

derný trombocyt již nemůže syntetizovat další receptor, zůstává po dobu cirkulace – řádově týden – již afunkční. Tato vlastnost ireverzibilních blokátorů může být výhodná – zajistí dostatečnou blokádu primární hemostázy i při krátkém přerušení léčby. V jiné situaci, zejména při krvácivých komplikacích, může být několikadenní působení naopak nežádoucí.

Požadavek na **spolehlivý protideštičkový účinek** (tj. nízké riziko selhání léčby při inhibici destičkových funkcí u dostatečně velkého procenta cirkulujících trombocytů) a na **kratší dobu účinku** vedla k vývoji non-tienopyridinových **reverzibilních inhibitorů ADP receptorů typu P2Y₁₂**. Prvým představitelem této skupiny, který byl uvolněn ke klinickému užití, je **ticagrelor**.

Mechanismus účinku a farmakodynamické vlastnosti ticagreloru

Ticagrelor je protideštičkový lék ze skupiny **selektivních, přímých a reverzibilních inhibitorů trombocytárních receptorů pro adenosin-difosfát (ADP) typu P2Y₁₂**. Jeho struktura je odvozena od adenosin trifosfátu (ATP), přirozeného inhibitoru ADP receptoru P2Y₁₂. Substituce na jedné straně triazolo-pyrimidinového jádra vede ke zvýšení afinity k receptoru asi o dva řády, substitucí na druhé straně je dosaženo stability molekuly, což umožňuje perorální podání (obrázek 1).

Skutečnost, že je blokátorem **selektivním** říká, že jeho působení na více než desítku purinergních receptorů v jiných tkáních je zanedbatelné. Adjektivum **přímý** vypovídá, že není potřeba bioaktivace, sám ticagrelor zajišťuje rozhodující podíl farmakodynamického účinku. Konečně **reverzibilní** působení znamená, že na rozdíl od tienopyridinových blokátorů je vazba dočasná, kompetitivní a doba inhibice trvá omezenou dobu, tj. po dobu cirkulace ticagreloru či jeho aktivního metabolitu v plazmě.

Receptory ADP typu P2Y₁₂ jsou přítomny v povrchové membráně **trombocytu** či je těmito receptory osazena sarkolema **hladké svaloviny cévní stěny** (obrázek 2). Pro terapeutické užití ticagreloru je rozhodující účinek na **inhibici ADP receptoru P2Y₁₂ v trombocytu**. Z několika fází primární hemostázy – adheze, aktivace, degranulace a vlastní agregace trombocytu – se účastní ADP receptor P2Y₁₂ tří fází: **iniciuje aktivaci, potencuje degranulaci a stabilizuje agregáty destiček**.

Purinergní receptory v membráně trombocytu jsou dva – P2Y₁ a P2Y₁₂, oba jsou typu receptorů spážených s G-proteinem. První –

P2Y₁ – **otevřít kalciový kanál** a zajišťuje rychlý průnik kalcia do cytoplazmy trombocytu s améboidní změnou tvaru a rychlou, ale krátkodobou reverzibilní agregací trombocytu. Druhý receptor – P2Y₁₂ – na který působí ticagrelor, **inhibuje enzym adenyl-cyklázu** a vede k dlouhodobé agregaci. Ke správné funkci primární hemostázy je nutná aktivace obou ADP receptorů, nicméně receptory P2Y₁₂ jsou významnější – stimulují aktivaci trombocytů, potencují degranulaci působků po stimulaci např. tromboxanem A₂ (TXA₂) a zejména stabilizují ageráty trombocytů navozenou trombinem či TXA₂ (2, 3, 4).

Vlastní enzym, adenyl-cykláza, katalyzuje konverzi ATP na cyklický adenosin monofosfát (cAMP), čímž stimuluje fosforylaci regulačního intracelulárního proteinu VASP (Vasodilator Stimulated Phosphoprotein). Fosforylovaný VASP (VASP-P) blokuje aktivaci trombocytu, zatímco defosforylovaný VASP destičku aktivuje. Poměr VASP/VASP-P je stimulován ADP a tlumen antiagregačními prostanoidy – prostaglandinem E₁ a prostacyklinem, které naopak adenyl-cyklázu aktivují. Ticagrelor inhibuje receptor P2Y₁₂ a zvýšením poměru VASP-P/VASP tlumí primární hemostázu (2, 4).

Vlastní vazba ticagreloru k receptoru je velmi rychlá – kolem 4 minut, rovněž disociace od receptoru je rychlá – 10 až 20 minut. Díky rychlé vazbě a rychlé disociaci je efekt ticagreloru přímo závislý na dostatečné plazmatické koncentraci a po poklesu pod terapeutickou hladinu rychle odeznívá. To je na jedné straně výhodou – při potřebě ukončit protidestičkový efekt, na druhé straně při prodloužení dávkového intervalu trombocyty regenerují a antitrombotický efekt mizí. K dosažení účinné blokady primární hemostázy je potřeba inhibovat více než 70 % trombocytů (5). Při dávce 2× denně 100 mg ticagreloru, což odpovídá dávce užívané v klinických hodnoceních, byla doložena inhibice > 90 % trombocytů po dobu 24 hodin (6).

Ticagrelor **inhibuje ADP receptor P2Y₁₂ též v cévní stěně**. Adenosin-difosfátový receptor P2Y₁₂ je totiž exprimován také v **hladké svalovině cévní stěny**, kde jeho aktivace zvyšuje napětí. Ticagrelor je schopen tuto vazokonstrikci navozenou ADP zrušit a zamezit vzniku cévních spazmů (7). Jaký je význam této reakce v klinice není zatím doloženo.

Některé farmakodynamické účinky ticagreloru, zejména negativní chronotropní a dromotropní efekt, nelze vysvětlit pouze inhibicí ADP receptorů. Na základě experimentálních prací se spekuluje, že ticagrelor není pouze inhibitor receptoru P2Y₁₂, ale že může působit též jako

agonista adenosinu (8, 9, 10). Stimulace adenosinových receptorů A₁ a A_{2A} má význam při kardioprotekci v rámci reperfučního poškození a přínosem může být i snížení excitability kardiomyocytů i převodního aparátu. Na straně druhé, stimulace adenosinových receptorů A_{2B} může mít i negativní účinek, konkrétně na zvýšení bronchospastické aktivity vedoucí k bronchokonstrikci či k navození bradykardie až poruchy síňo-komorového vedení (cestou receptorů A₁) (11). Stimulace adenosinových receptorů v CNS vede k aktivaci dechového centra. Vztah ticagreloru k adenosinovým receptorům není objasněn. Uvažuje se, že adenosin (či spíše jeho analog) by mohl být jedním z dalších aktivních metabolitů ticagreloru. Druhou alternativou je up-regulace adenosinových receptorů na základě podobné struktury ticagreloru a adenosinu, která by mohla vést ke zvýšení odpovědi na fyziologické hladiny adenosinu v organismu (12).

Farmakokinetické vlastnosti ticagreloru

V léčbě a v prevenci akutních koronárních příhod je u protidestičkového léku důležitá rychlost nástupu účinku, predikovatelná terapeutická odpověď (daná typem blokady receptoru, při reverzibilní inhibici pak stabilní plazmatickou hladinou účinné látky a vysokou afinitou k receptoru s dostatečnou délkou vazby). Pro bezpečnost je důležitá možnost ukončení efektu buď spontánním odezněním účinku či podáním antidota.

Ticagrelor je přímým blokátorem receptoru P2Y₁₂, nicméně jeho **aktivní metabolit** AR-C124910XX se na inhibici podílí rovněž. Obě substance, ticagrelor i aktivní metabolit, jsou v účinku na vlastní receptor účinné srovnatelně, obdobné jsou i farmakokinetické vlastnosti, tj. afinita k receptoru i eliminační poločas. Mateřská látka se podílí na farmakodynamickém účinku rozhodujícím dílem, aktivní metabolit má v plazmě jen třetinovou koncentraci.

Ticagrelor se po perorálním podání dobře a rychle vstřebává, medián doby do dosažení maximální plazmatické koncentrace (t_{max}) **mateřské látky** se pohybuje při prvním podání i v rovnovážném stavu kolem 1,5 až 2 hodin. Nástup účinku však lze očekávat již za 30 minut. Rezorpce, díky zapojení efluxní pumpy glykoproteinu P, není úplná – biologická dosažitelnost se pohybuje kolem 35–40 %. Podání s potravou zvyšuje dostupnost na 40–50 %, stejná dostupnost je u seniorů. Rychlost bioaktivity na aktivní metabolit oxidázou CYP3A4 je

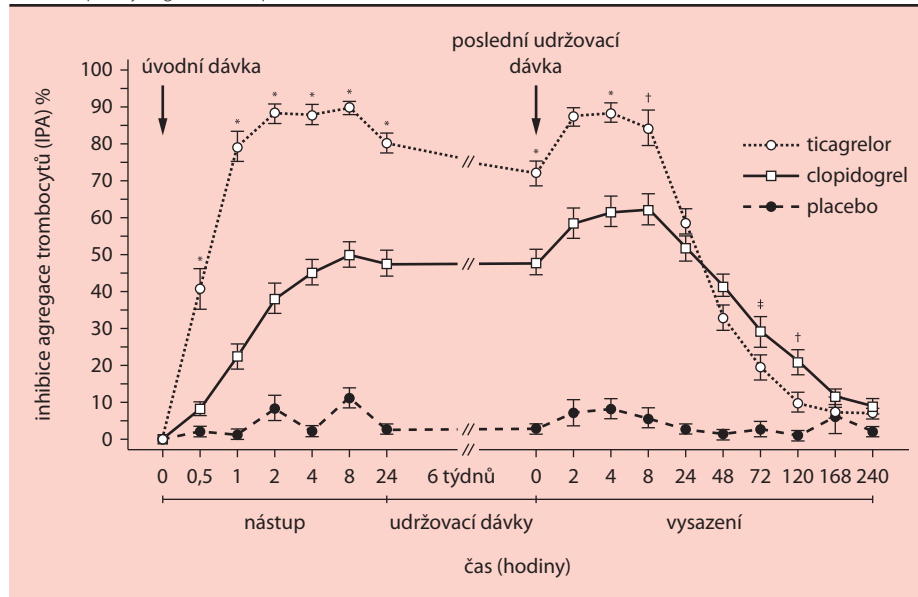
vysoká – maximální koncentrace **metabolitu** je dosaženo za 2–3 hodiny. Po perorální aplikaci je plazmatická koncentrace natolik stálá, že je možno lék aplikovat ve dvou denních dávkách. Eliminační poločas ($t_{1/2}$) v ustáleném stavu se pohybuje mezi 6 a 10 hodinami při aplikaci 2× denně, resp. je-li aplikován pouze 1× denně pak se prodlužuje na 8–13 hodin. Eliminační poločas aktivního metabolitu je srovnatelný, tj. 7–13 hodin (3, 13, 14). Obě látky, jak ticagrelor, tak aktivní metabolit jsou biodegradovány izoenzymem 3A4/5 v játrech na inaktivní metabolit (AR-C133910XX) (obrázek 7a). Renální či mírné jaterní selhání nemění eliminační poměry a není nutno dávku měnit (15). Farmakokinetika je v rozmezí testovaných dávek (30 až 400 mg) lineární, dobře predikovatelná a s minimální interindividuální variabilitou.

Klinické zkušenosti s ticagrelorem

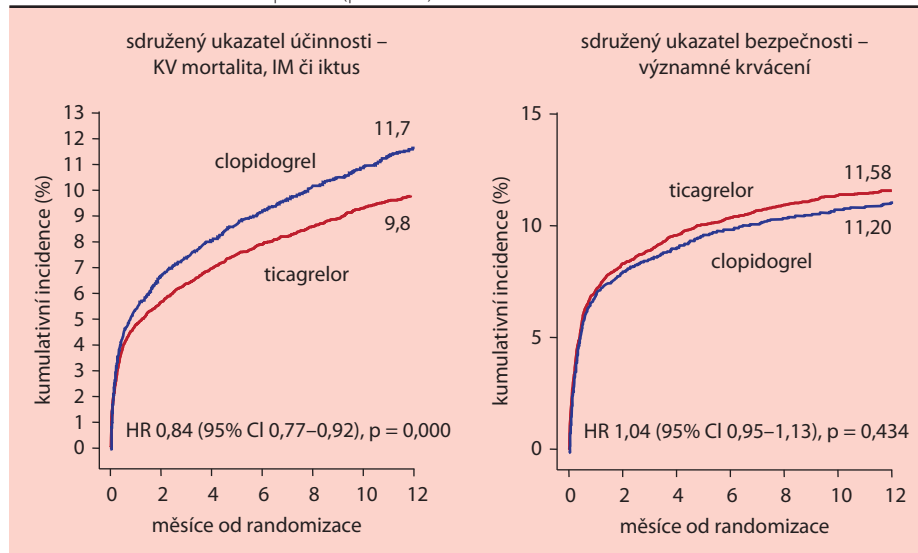
Ve studii DISPERSE byla testována bezpečnost různých dávek od 2×50 mg do 4×400 mg, jako optimální, při sledování účinnosti a bezpečnosti, byla určena dávka 2×90 až 2×180 mg ticagreloru, v obou režimech bylo dosaženo inhibice destičkových funkcí u více než 90 % trombocytů. V následující studii DISPERSE-2 byla prověřována bezpečnost ticagreloru v kombinaci s jinými antitrombotiky v indikaci profylaxe infarktu myokardu u nemocných s akutními koronárními příhodami bez elevace úseku ST – tj. typu non-STEMI (16). U téměř tisíce nemocných byla porovnávána tolerance ticagreloru (v dávce 2×90 a 2×180 mg) s clopidogrelem (v dávce 75 mg po úvodním bolusu 300 mg). Během 12 týdnů sledování nebyl pozorován rozdíl ve výskytu krvácení. Dušnost, zejména deletrvající, byla častější při léčbě ticagrelorem – 6 % proti clopidogrelem – 2 %. Rovněž asymptomatické „komorové pauzy“ při monitorování EKG se vyskytly častěji při léčbě ticagrelorem. Celkový výskyt závažných nežádoucích účinků vedoucích k vysazení léčby byl srovnatelný: 6 % při nižší dávce, 7 % při vyšší dávce ticagreloru a 6 % při podávání clopidogrelu. Při laboratorním sledování účinnosti vedla léčba ticagrelorem k větší a spolehlivější inhibici trombocytů.

V další studii II. fáze hodnocení – ONSET/OFFSET byla porovnávána účinnost ticagreloru (v úvodní dávce 180 mg a udržovací 90 mg 2× denně) s clopidogrelem (v úvodní dávce 600 mg a udržovací 75 mg) (17). Ke srovnání byly užity funkční testy aktivity trombocytů. Léčba ticagrelorem doložila významně rychlejší nástup efektu (inhibice aktivace destiček – IPA) za 30, 60 i 120 minut po úvodní dávce i v průběhu

Obrázek 3. Porovnání rychlosti nástupu účinku na inhibici agregace trombocytů po úvodní dávce a v ustáleném stavu při udržovací dávce u ticagreloru, clopidogrelu a placebo. Při posuzování efektu je nutno upozornit na logaritmické měřítko – odeznívání efektu clopidogrelu je výrazně pomalejší, než se opticky z grafu zdá (podle 17)



Obrázek 4. Porovnání doby do výskytu dvou základních ukazatelů účinnosti a bezpečnosti: a) primárního sdruženého ukazatele efektu – kumulativní incidence kardiovaskulární mortality, nefatálního infarktu myokardu či iktu; patrný je pokles o 16%, ke kterému došlo převážně v prvních měsících studie; b) primárního ukazatele bezpečnosti – výskyt klinicky významného krvácení; není zřetelný rozdíl v incidenci v obou skupinách (podle 19)



udržovací léčby (obrázek 3). Plného efektu ticagreloru, tj. 79% inhibovaných trombocytů bylo dosaženo již za 60 minut po podání, proti 23% inhibovaných destiček stejnou dobu po úvodní dávce clopidogrelu. Také v ustáleném stavu byl doložen větší účinek ticagreloru na inhibici aktivace. Paralelně byly sledovány funkční testy plicní ventilace a oběhu: ani v celé skupině, ani u nemocných s dušností nebyly nalezeny významné funkční odchylky plicních a ventilačních testů, při echokardiografickém vyšetření či při sledování NT-proBNP (18).

Účinnost a bezpečnost ticagreloru byla porovnávána s clopidogrelem na velké popu-

lační studii PLATO (Study of **Platelet** Inhibition and Patient **O**utcomes). V této studii byl v rámci III. fáze hodnocen testován klinický efekt – tj. **dopad léčby na morbiditu a mortalitu u nemocných s akutními koronárními příhodami**. Studie probíhala u nemocných s infarktem myokardu s elevací úseku ST (STEMI) a s perspektivou koronární intervence či příhody non-STEMI (s anginou pectoris či s non-Q infarktem myokardu) indikované jak k intervenci, tak ke konzervativnímu postupu (19, 20). U téměř 19 tisíc nemocných, zařazených do studie převážně pro příhodu typu non-STEMI, byl porovnáván dlouhodobý efekt ticagreloru a clopidogrelu

na prognózu a výskyt kardio- a cerebrovaskulárních příhod. Nárazová dávka ticagreloru byla 180 mg a udržovací 2x denně 90 mg, nárazová clopidogrelu 300 či 600 mg a udržovací 75 mg jednou denně. Téměř všichni nemocní (94%) byli léčeni též kyselinou acetylsalicylovou. Délka trvání byla 6–12 měsíců, medián 277 dnů. Primární ukazatel účinnosti – výskyt úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu nebo mozková příhoda – se objevil v ticagrelorové větvi v 9,8%, v clopidogrelové v 11,7% (obrázek 4a). Pokles výskytu tohoto kombinovaného ukazatele o 16% byl klinicky i statisticky významný, poměr rizika byl 0,84 s intervalem spolehlivosti 0,77 až 0,92 (HR 0,84; 95% CI 0,77–0,92, $p < 0,001$).

Druhým primárním ukazatelem byla **bezpečnost léčby** – hlavní důraz byl kladen na výskyt **krvácivých komplikací**. Významné (větší) krvácení bylo v obou větvích stejně časté: v ticagrelorové větvi se objevilo v 11,6% v clopidogrelové v 11,2% – (HR 1,04; 95% CI 0,95–1,13, $p < 0,43$), (obrázek 4b). Pouze při vyloučení případů, kdy se krvácení objevilo v souvislosti s implantací aorto-koronárního bypassu, byl pozorován vyšší výskyt krvácení v ticagrelorové větvi – 4,5% proti 3,8% – rozdíl 19% (HR 1,19; 95% CI 1,02–1,38, $p < 0,03$).

Z druhotných ukazatelů efektu byl zaznamenán pokles sdružené celkové úmrtnosti, infarktu a iktu opět o 16% (HR 0,84; 95% CI 0,77–0,92, $p < 0,0001$). Při rozšíření primárního ukazatele o recidivující myokardiální ischemii, tranzitorní ischemii mozkovou či jakoukoli aterosklerotickou příhodu, stále zůstával významný pokles o 12% (HR 0,88; 95% CI 0,81–0,95, $p < 0,001$). Výskyt samotného infarktu myokardu poklesl o 16% (HR 0,84; 95% CI 0,75–0,95, $p < 0,05$) a kardiovaskulární úmrtnosti o 21% (HR 0,79; 95% CI 0,69–0,91, $p < 0,001$) (obrázky 5 a, b). Důležitým ukazatelem antitrombotického efektu je výskyt trombotického uzávěru v místě implantovaného stentu. Ten poklesl při léčbě ticagrelorem o třetinu (HR 0,67; 95% CI 0,50–0,91, $p < 0,009$). Příznivý efekt přetrvával i při predefinované podskupinové analýze vzhledem k věku, pohlaví, přítomnosti diabetu, event. podle typu příhody či provedení výkonu.

Při sledování **bezpečnosti léčby** byl sice hlavní důraz kladen na výskyt krvácivých komplikací, nicméně sledován byl též výskyt nežádoucích účinků, které se objevily v 2. fázi klinického hodnocení, tedy dušnosti a bradyrytmií. **Dušnost**, která byla až na výjimky mírná, se objevila téměř dvakrát častěji v ticagrelorové větvi – 13,8% proti 7,8% ve větvi clopidogrelorové (HR 1,84; 95% CI 1,68–2,02, $p < 0,01$). Výskyt

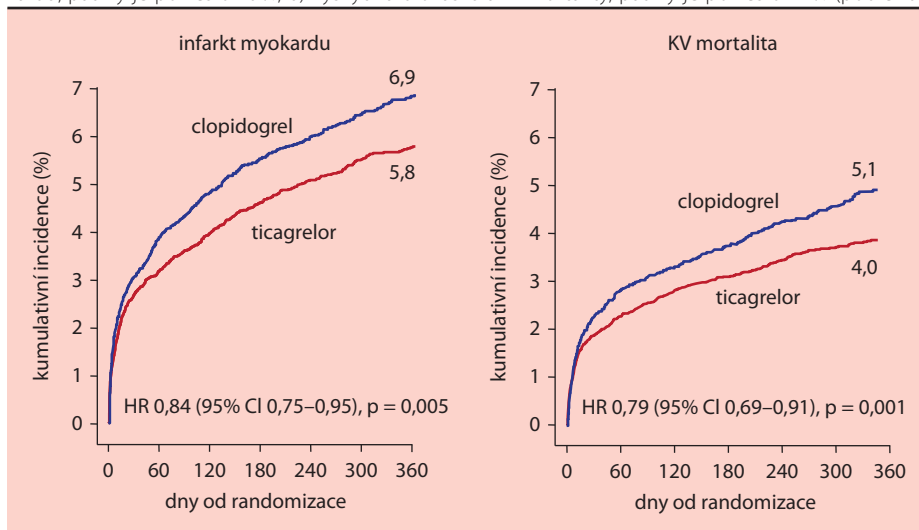
symptomatických bradyarytmií, synkop, síňo-komorových blokád či indikací k implantaci kardiostimulátoru byl v obou skupinách stejně častý. Pouze v prvním týdnu podávání byly při ambulantním monitorování EKG častěji zachyceny asymptomatické komorové pauzy od 3 do 5 sekund v ticagrelorové větvi (5,8 % proti 3,6 %). V dalších měsících již žádný rozdíl pozorován nebyl.

V rámci studie PLATO proběhlo ještě několik dalších podstudií. Jednou z nich byla studie PLATO-PLATELET sledující **účinnost inhibice agregace trombocytů** monitorováním agregability po ADP, fosforylace VASP/VASP-P či metodou VerifyNow (21). Tato studie potvrdila rychlejší a výraznější inhibici destičkových funkcí během první hodiny, po 12 hodinách i v ustáleném stavu – před a po podání dávky (obrázek 6). Rychlejší a stabilnější stupeň inhibice při léčbě ticagrelorom byl doložen nezávisle na použité laboratorní metodě.

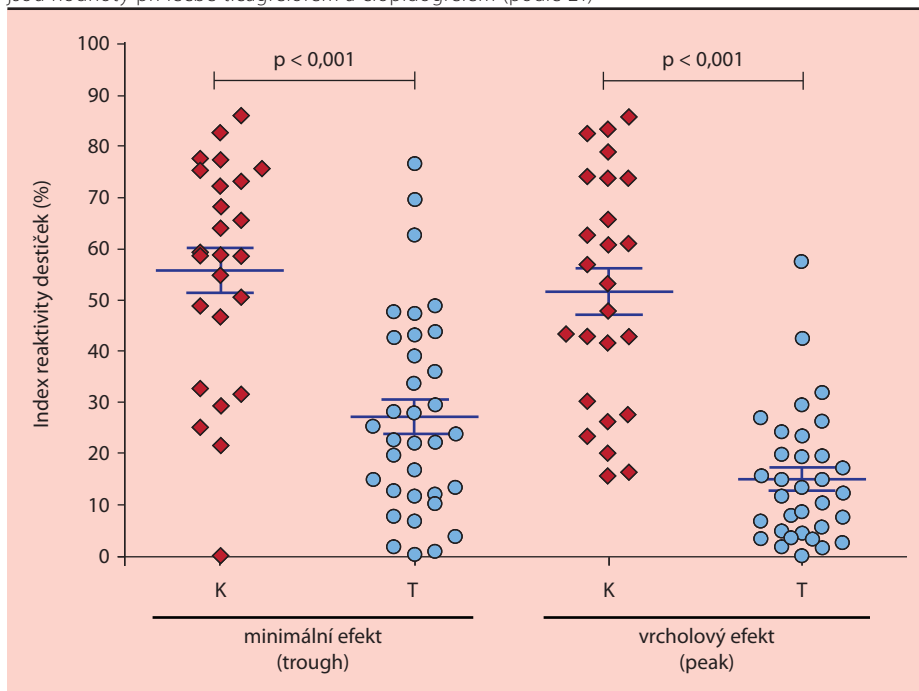
V jiné podstudii byla provedena farmakogenetická analýza s důrazem na určení **genotypů** spojených s nedostatečnou biokonverzí clopidogrelu na aktivní metabolit, tj. zejména genotypu CYP2C19 účastnícího se bioaktivace clopidogrelu a polymorfismu ABCB1 CC spojeného s vysokou expresí glykoproteinu P, který kontroluje rezorpci clopidogrelu (22). Jak lze předpokládat, v podskupině nemocných s nízkou aktivitou CYP2C19 i s vysokou aktivitou glykoproteinu P, kteří mají nízkou léčebnou odpověď na clopidogrel, je zachován plný efekt ticagreloru.

Shrňme-li výsledky základní studie PLATO, pak můžeme konstatovat větší účinnost ticagreloru u nemocných s akutními koronárními příhody typu STEMI i non-STEMI, výskyt závažného krvácení byl přitom srovnatelný. Efekt byl významný v obou skupinách – příhod typu STEMI i non-STEMI (tabulka 1). Cenou za větší efekt na pokles úmrtnosti (celkové i kardiovaskulární) a závažných kardio- či cerebrovaskulárních příhod byl mírný vzestup dušnosti, v naprosté většině mírné a tranzitorní a zvýšený výskyt krátkých asymptomatických asystolických pauz. Jak je patrné, přínos jednoznačně převyšuje riziko. Na každých 1 000 nemocných léčených ticagrelorom v rámci akutní koronární příhody po dobu 6–12 měsíců předejdeme 12 úmrtím, 11 infarktům myokardu a 8 trombózám v implantovaném stentu proti stávající léčbě clopidogrelem. Riziko významného krvácení přitom nezvýšíme. Nicméně musíme počítat, že na každých 1 000 léčených se objeví 9 nemocných, které pro dušnost budeme muset převést na tienopyridinový blokátor ADP receptorů. Hlavní předností tica-

Obrázek 5. Porovnání doby do výskytu sekundárního ukazatele efektu: a) výskyt nefatálního infarktu myokardu, patrný je pokles o 16 %; b) výskyt kardiovaskulární mortality, patrný je pokles o 21 % (podle 19)



Obrázek 6. Srovnání inhibice agregace trombocytů (index reaktivity) v době ustáleného stavu při udržovacích dávkách v době maximálního a minimálního účinku pomocí eseje VASP-P/VASP. Porovnány jsou hodnoty při léčbě ticagrelorom a clopidogrelem (podle 21)



greloru je plný terapeutický účinek při nízkém výskytu závažných nežádoucích účinků.

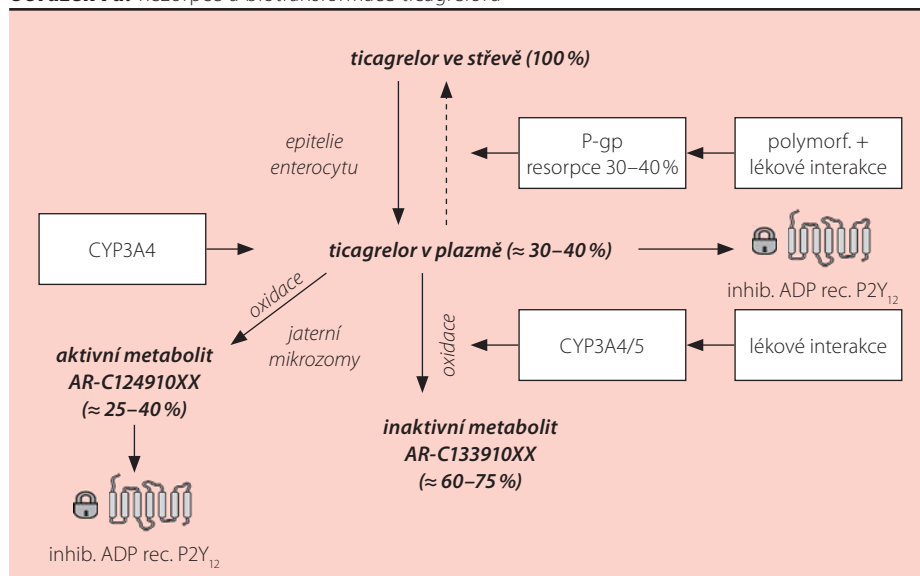
Vzájemné srovnání inhibitorů ADP receptoru P2Y₁₂

Inhibitory ADP receptorů P2Y₁₂ dělíme logicky do dvou kategorií – **ireverzibilních** (ticagrelor, elinogrel a cangrelor) a **reverzibilních** blokátorů (prasugrel, clopidogrel a ticlopidin). Ze skupiny reverzibilních je zatím k dispozici ke klinickému užití pouze ticagrelor. Elinogrel je ve III. fázi hodnocení a vývoj cangreloru – po zklamání u akutních koronárních stavů – se orientuje na situace, kdy je potřeba krátkodobého efektu, například před perkutánní koronární intervencí. Obě sku-

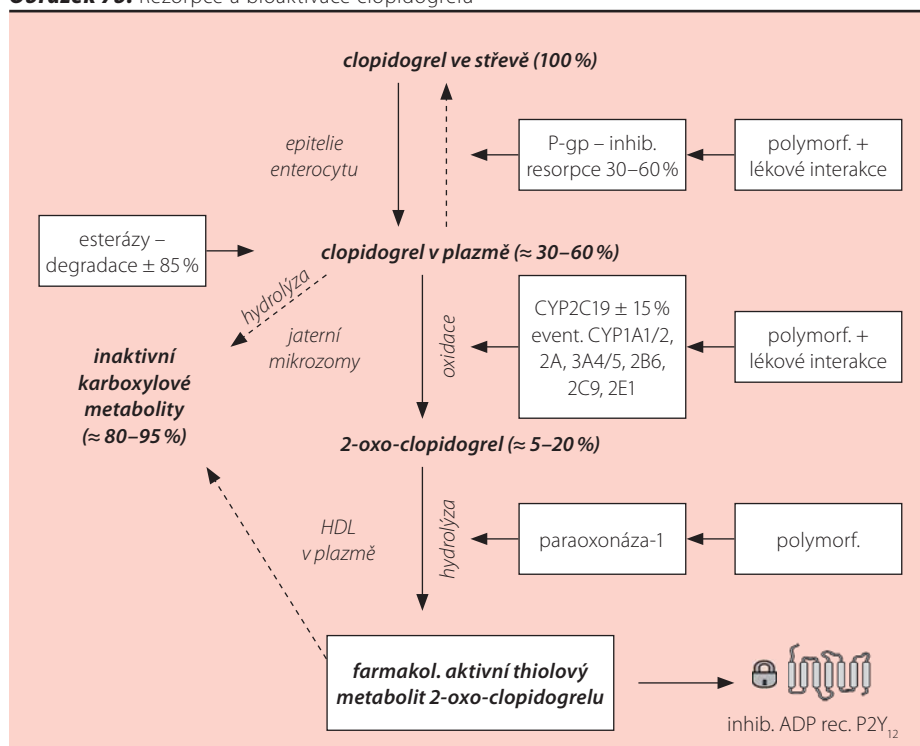
piny mají své přednosti, ale též své nevýhody, je proto účelné je porovnat.

Hlavní předností **ireverzibilních blokátorů** – prasugrelu, clopidogrelu a ticlopidinu – je spolehlivost blokády trombocytů i při prodloužení dávkového intervalu či vynechání dávky, inhibice trombocytů trvá ještě několik dnů po vysazení dávky. Tato vlastnost však, při neznalosti antidota, může být na závadu v případě potřeby rychlého ukončení účinku, například při krvácení, traumatu či při potřebě náhlé chirurgické intervence. Druhou nevýhodou je nutnost metabolické konverze na vlastní aktivní látku. Právě zde je hlavní slabina clopidogrelu – při **bioaktivaci** je potřeba dvou metabolických kroků,

Obrázek 7a. Rezorpce a biotransformace ticagreloru



Obrázek 7b. Rezorpce a bioaktivace clopidogrelu



kde jsou zapojeny dva klíčové enzymy – oxidáza **CYP2C19** a hydroláza **paroxonáza 1** – oba enzymy výrazně polymorfní. U osob s nízkou aktivitou jednoho či obou enzymů (loss-of-function) nedochází k požadované biokonverzi a inhibice trombocytů je nedostatečná (1). **Biologická dostupnost** je dalším faktorem, který ovlivňuje interindividuální variabilitu v odpovědi na clopidogrel. Rezorpce je regulována na úrovni enterocytu eliminačním transportérem – glykoproteinem-P (obrázek 7b). Při vyšší expresi této efluxní pumpy je významně snížena dostupnost clopidogrelu a opět se setkáváme s poklesem inhibice destiček. Vedle polymorfismu metabolických enzymů a transportních

systémů, hraje úlohu též řada lékových interakcí. Díky těmto rozdílům se setkáváme asi u třetiny populace se semirezistencí či úplnou rezistencí k působení clopidogrelu (23, 24).

Prasugrel, který podáváme též jako pro-léčivo, nemá metabolickou konverzi závislou na polymorfních enzymech a jeho biologická dosažitelnost není snižována glykoproteinem P, jeho účinek je tak spolehlivý (obrázek 7c). Efekt na celé spektrum populace, nehledě na genotyp, je hlavní předností prasugrelu. Je-li dosaženo účinku u dalších 30% nemocných, kteří neodpovídali na účinek clopidogrelu a kteří odpovídají na prasugrel, musíme počítat s vyšším výskytem krvácení – skutečně krvácivé komplikace jsou

asi o třetinu častější. Tedy lze říci, že krvácivý potenciál clopidogrelu a prasugrelu u osob, kde je lék účinný, je plně srovnatelný.

Jediným představitelem **reverzibilních inhibitorů** uvolněným k užití v klinické medicíně je zatím **ticagrelor**. Jeho výhodou je **kratší doba účinku**, omezená při běžném dávkování na 24 hodin, **rychlejší nástup účinku** a **absence potřeby biokonverze na aktivní metabolit**. Reverzibilita blokády receptoru může být výhodou – potřebujeme-li ukončit inhibici primární hemostázy, např. při akutní indikaci chirurgického zákroku, zejména revaskularizace myokardu. Na druhé straně efekt závisí na dokonalé spolupráci nemocného, vynechání více než jedné dávky vede k obnovení aktivity trombocytů a k riziku trombotické komplikace. Odpadá riziko vyplývající z rezistence díky polymorfní biokonverzi či lékové interakci. Porovnání základních charakteristik inhibitorů ADP receptorů P2Y₁₂ je uvedeno v tabulce 2.

Elinogrel je dalším reverzibilním blokátorem ADP receptorů P2Y₁₂. Jeho efekt při perorální aplikaci je prověřován v indikaci akutních koronárních příhod. Jeho výhodou by mohla být možnost parenterální aplikace zajišťující velmi rychlý nástup účinku. **Cangrelor** je též ve fázi pokročilého klinického hodnocení, aplikován je pro krátký efekt nitrožilně ve formě infuze. Díky rychlému nástupu účinku byl prověřován u akutních koronárních příhod, zde však výsledky nesplnily očekávání, a proto byl zájem přesunut na jiné indikace, zejména koronární intervence.

Srovnáme-li hlavní představitele inhibitorů ADP receptorů indikovaných k léčbě akutních koronárních příhod – **clopidogrelu**, **prasugrelu** a **ticagreloru** – můžeme konstatovat větší efekt na pokles výskytu kardiovaskulárních příhod a mortality u ticagreloru a prasugrelu. Skutečně v situaci, kde výskyt je rozhodující měrou ovlivněn primární hemostázou, jak je tomu např. při trombóze v místě implantace koronárního stentu, pozorujeme pokles trombotických příhod o třetinu až polovinu. V jiných indikacích, kde je nutno počítat s multifaktoriální závislostí (ovlivnění mortality, infarktu či iktu), se rozdíl pohybuje mezi 15–20%. Společná data pro ticagrelor a prasugrel dokládají pokles celkové mortality, infarktu či iktu o 17% a celkové mortality také o 17%, nefatálního infarktu myokardu o 21% či trombózy ve stentu o 39% ve srovnání s dosud „zlatým standardem“ – clopidogrelem. Při nepřímém porovnání ticagreloru, resp. prasugrelu vůči clopidogrelu neprokazujeme rozdíl mezi ticagrelem či prasgrelem v hodnocení celkové mortality, výskytu nefatálního infark-

tu myokardu či nefatálního iktu (25). Rozdíl byl pozorován pouze v nižším výskytu trombotických příhod v místě implantovaného stentu (ve prospěch prasugrelu) a celkového výskytu krvácení (ve prospěch ticagreloru). Redukce krvácivých komplikací byla dána zejména poklesem příhod spojených s kardiochirurgickými výkony, krvácení mimo tyto výkony bylo u obou léků srovnatelné. Také tolerance obou léků byla srovnatelná, procento nemocných, kteří přerušili léčbu, bylo identické. Shrneme-li, pak ticagrelor má, ve srovnání s prasugrelem, přednost nižšího výskytu krvácivých komplikací spojených zejména s kardiochirurgickými zákroky, prasugrel má naopak výhodu nižšího výskytu trombóz v místě implantovaného stentu. Účinnost a bezpečnost v ostatních indikacích je srovnatelná.

Indikace
a kontraindikace ticagreloru

Ticagrelor, optimálně v kombinaci s kyselínou acetylsalicylovou, je indikován v prevenci trombotických příhod u nemocných s akutními koronárními příhodami typu anginy pectoris a infarktu myokardu bez elevace úseku ST (non-STEMI příhody) či s infarktem myokardu s elevací úseku ST (STEMI příhody), kteří jsou indikováni k intervenční léčbě perkutánní koronární angioplastikou či k chirurgické revaskularizaci (implantaci aorto-koronárního bypassu či arteria mammaia interna) nebo ke konzervativní farmakologické léčbě.

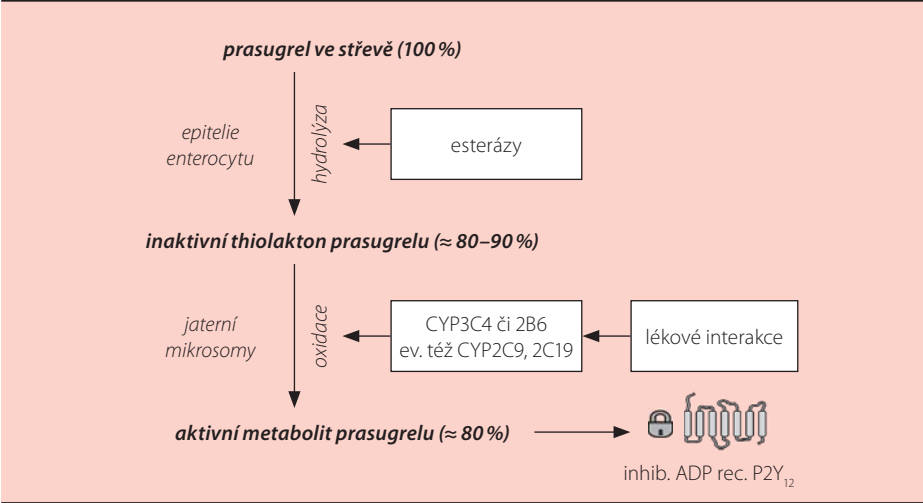
Ticagrelor není vhodný u nemocných s výrazným rizikem krvácení, absolutní kontraindikací je závažná recentní hemoragická příhoda, zejména krvácení nitrolební (i v anamnéze), krvácení do zažívacího traktu a pod. Opatrní jsme též u nemocných ohrožených krvácením díky vysokému riziku úrazu. Kontraindikováno je také podávání ticagreloru s inhibitory izoenzymu CYP3A4, hrozí snížení biodegradace a riziko krvácení.

Vzhledem k tomu, že v preklinických studiích byla prokázána fetotoxicita i k tomu, že ticagrelor přechází do mléka, není vhodné podávat lék v těhotenství a v laktaci. Ticagrelor nebyl testován u dětí a mladistvých, proto podání u této skupiny nemocných není schváleno.

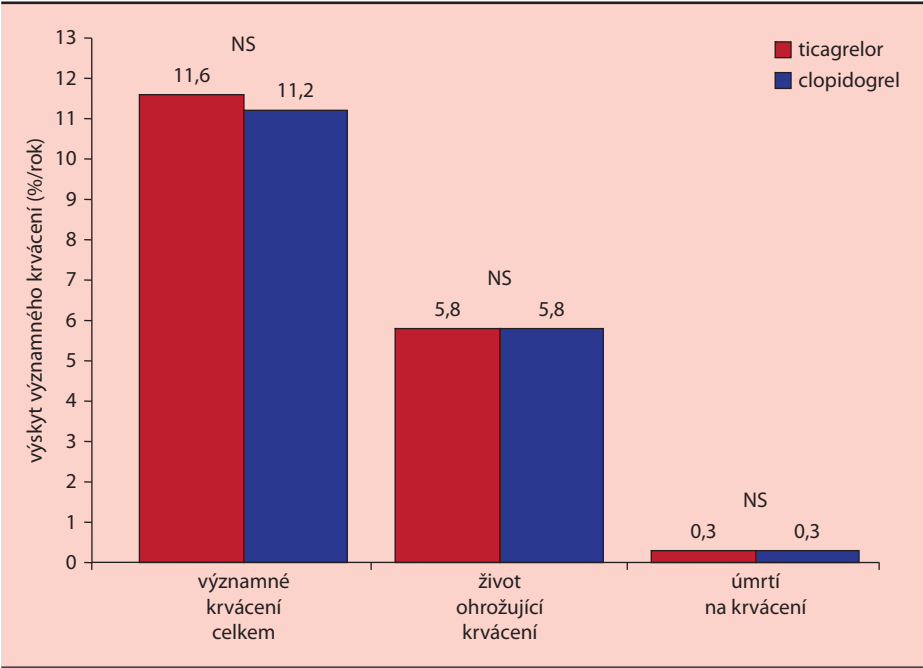
Nežádoucí účinky

Krvácení je nejvýznamnějším nežádoucím účinkem – během 6–12 měsíců podávání duální protidestičkové léčby (tj. v kombinaci s kyselínou acetylsalicylovou) se významné krvácení objevilo ve studii PLATO kolem 10%, asi v polovině případů bylo klasifikováno jako život ohrožující

Obrázek 7c. Rezorpce a bioaktivace prasugrelu



Obrázek 8. Výskyt významného, život ohrožujícího krvácení a úmrtí na krvácení – srovnání ticagreloru a clopidogrelu ve studii PLATO (podle 19)



Tabulka 1. Porovnání efektu ticagreloru a clopidogrelu u akutních příhod typu STEMI (dle 25)

ukazatel účinnosti	ticagrelor (%)	clopidogrel (%)	poměr rizika pro ticagrelor	hodnota p
primární ukazatel				
KV mortalita, IM či iktus	9,3	11,0	0,85	0,02
sekundární ukazatelé				
celková mortalita	4,9	6,0	0,82	0,04
KV mortalita	4,5	5,4	0,84	0,09
potvrzená trombóza stentu	1,6	2,5	0,61	0,01
IM	4,7	6,1	0,77	0,01
primární ukazatel bezpečnosti				
významné krvácení	9,0	9,3	0,96	0,63

a v 0,3% vedlo dokonce k úmrtí (19). V obou skupinách – ticagrelorové i clopidogrelové – byl výskyt srovnatelný (obrázek 8). Vysokou incidenci krvácení v obou skupinách, výrazně vyšší než se setkáváme při duální protidestičkové léčbě

v praxi, je možno vysvětlit častou intervencí v akutním období příhody a s podáváním antikoagulans v této fázi.

Druhý typ nežádoucích příhod pravděpodobně souvisí se stimulací adenosinových

Tabulka 2. Srovnání základních ukazatelů inhib. ADP rec. P2Y12

lék	mechanismus působení/typ vazby	způsob podání	metab. aktivace	eliminační poločas	inhibice trombocytů (při standardní udržovací dávce v rovnovážném stavu)			
					inhib. trom.	nástup účinku	dosažení max. účinku	odeznění účinku
ticagrelor	inhib. rec. P2Y ₁₂ /reverz.	perorálně	není nutná, aktivní metabolit se účastní na efektu z 1/4	6–13 hod (mateřské látky i aktivního metabolitu)	> 90 % 2 × 100 mg	30–60 min	1–2 hod	1–2 dny
ticlopidin	inhib. rec. P2Y ₁₂ /ireverz.	perorálně	citlivá k inhibici či k nízké aktivitě při polymorf. CYP2C19	7–13 hod (akt. metabolitu)	neudáno	1–2 dny	3–4 dny	≈ týden
clopidogrel	inhib. rec. P2Y ₁₂ /ireverz.	perorálně	CYP2C19 a PON-1 (citlivá k inhibici či k nízké aktivitě při polymorf. PON-1 či CYP2C19	≈ 6 hod (akt. metabolitu)	40–90 % 1 × 75 mg (↑ interindivid. variabilita)	1–2 hod	4–5 hod	≈ týden
prasugrel	inhib. rec. P2Y ₁₂ /ireverz.	perorálně	CYP3A4 a 2B6 (rezist. k inhibici či polymorf. izoenzymů CYP)	≈ 7 hod (2–15) (akt. metabolitu)	≈ 90 % 1 × 10 mg	30 min	1–2 hod nalačno 2–3 hod po jídle	≈ týden
cangrelor (ve fázi hodnocení)	inhib. rec. P2Y ₁₂ /reverz.	parent.	není nutná	10–15 min	≈ 95 % 85–95 %	minuty	15 min	1 hod
elinogrel (ve fázi hodnocení)	inhib. rec. P2Y ₁₂ /reverz.	perorálně i parent.	není nutná	12–24 hod (při p.o. podání) 8 hod (při bolus i.v.)	neudáno	1 hod	4 hod	24 hod

PON-1 – paroxonáza-1

receptorů. Prvým je **dušnost**, její výskyt se pohybuje kolem 10 % až 20 %, zpravidla se jedná o krátkodobé a spontánně mizející periody dušnosti, zcela výjimečně vedoucí k vysazení léčby (18). Jejich frekvence při léčbě ticagrelorem je asi dvojnásobná ve srovnání s clopidogrelem. Provedené testy posuzující plicní ventilaci a další funkce neprokázaly závažnější ovlivnění. Z klinického pohledu naštěstí není dušnost významnou komplikací.

Obdobně, klinicky málo významný, je výskyt **asymptomatické bradyarytmie** charakterizovaný krátkými asystolickými pauzami do 3–5 sekund. Frekvence není velká, při léčbě ticagrelorem se objevily v 5,8 %, při léčbě clopidogrelem ve 3,6 %. Dle výsledků opakovaného ambulantního monitorování EKG podle Holtera se pauly objevují pouze na počátku léčby ticagrelorem (16, 19). Dalším typem nežádoucích účinků jsou alergické reakce, zejména kožní exantémy, dyspeptické potíže, průjemy, bolesti hlavy či hypotenze. Ve srovnání s clopidogrelem byl výskyt těchto nežádoucích účinků obdobný (26).

Lékové interakce

Z lékových interakcí na podkladě **farmakodynamického** je významná potenciace účinku ticagreloru **antitrombotiky**, tj. jak s protidestičkovými léky (zejm. s acetylsalicylovou kyselinou), tak s antikoagulancii. Riziko krvácení významně zvyšuje současné podání nesteroidních antirevmatik.

Uvědomíme-li si, že z nežádoucích účinků se může objevit krátká asystolie, pak je důležitá informace o možnosti současného podávání léků s negativně chrono- a dromotropním účinkem – beta-blokátorů, verapamilu, antiarytmik či digoxinu. Během klinického hodnocení nebyla na této úrovni pozorována žádná interakce a podávání těchto léků se pokládá za bezpečné.

Interakce **farmakokinetické**, tj. vzájemné ovlivnění rezorpce, biotransformace a eliminace jsou u ticagreloru relativně vzácné. Ticagrelor je **substrátem a slabším inhibitorem glykoproteinu P**, efluxní pumpy snižující dostupnost. Výsledkem interakce se silnými inhibitory glykoproteinu P (verapamil, amiodaron, azlová antimykotika, aj.) či induktory (třezalka, dexametazon, fenobarbital aj.) může být zvýšení, resp. snížení expozice ticagreloru. Při relativně širokém terapeutickém oknu ticagreloru, nebude léková interakce na této úrovni příliš významná. Vzhledem k tomu, že ticagrelor je slabým inhibitorem glykoproteinu P, může hrozit interakce se substráty, zejména však s digoxinem. Skutečně expozice digoxinem při komedikaci s ticagrelorem se mírně – asi o 30 % zvyšuje, při užití vyšších dávek digoxinu je namístě zkontrolovat plazmatickou hladinu kardiotonika.

Do biotransformace je zapojen izoenzym CYP3A4 – ticagrelor je **substrátem a slabým inhibitorem** této oxidázy. Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 – azolových antimy-

kotik, zejména ketokonazolu, některých makrolidových antibiotik, verapamilu či diltiazemu mohou expozici ticagrelorem významně zvýšit (u ketokonazolu sedminásobně, u diltiazemu trojnásobně), proto je nutno se komedikací s těmito léky vyhnout.

Dávkování a možnosti podání u specifických skupin nemocných

Pro jedinou schválenou indikaci, tj. profylaxi trombotických komplikací u akutních koronárních syndromů, je určena dávka 90 mg ticagreloru podávaná 2x denně v přibližně 12hodinových intervalech. U renální insuficience či selhání není nutno dávku redukovat. U nemocných v dialyzačním léčení nejsou data o eliminaci, léčba se proto nedoporučuje. U mírné hepatální insuficience rovněž není doporučována redukce dávky, u středního a těžkého jaterního selhání je užití ticagreloru kontraindikováno výrobcem. Jídlo významně neovlivňuje rezorpci, je tak možno podat lék nalačno či po jídle.

Při předávkování či nutnosti obnovení funkce primární hemostázy není, stejně jako u ostatních inhibitorů ADP receptorů, dostupné antidotum. O účinku hemoeliminačních technik chybí informace.

Literatura

1. Bouman HJ, et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy, Nat Med. 2011; 17(1): 110–116.

2. Cattaneo M. The platelet P2Y₁₂ receptor for adenosine diphosphate: congenital and drug-induced defects. *Blood*. 2011; 117(7): 2102–2112.
3. Husted S, et al. Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y₁₂ receptor antagonist. *Cardiovasc Ther*. 2009; 27(4): 259–274.
4. Iyú D, et al. Mode of action of P2Y₁₂ antagonists as inhibitors of platelet function. *Thromb Haemost*. 2011; 105(1): 96–106.
5. Akkerhuis KM, et al. Safety and preliminary efficacy of one month glycoprotein IIb/IIIa inhibition with lefradafiban in patients with acute coronary syndromes without ST-elevation; a phase II study. *Eur Heart J*. 2000; 21(24): 2042–2055.
6. Peters GR, et al. Multiple-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of AZD6140. *Eur Heart J*. 2006; 27: 4556.
7. van Giezen JJ, et al. Comparison of ticagrelor and thienopyridine P2Y₁₂ binding characteristics and antithrombotic and bleeding effects in rat and dog models of thrombosis/hemostasis. *Thromb Res*. 2009; 124(5): 565–571.
8. Serebruany VL. Mortality benefit in PLATO cannot be explained by antiplatelet properties of ticagrelor. *Cardiology*. 2010; 117(3): 231–233.
9. Iyú D, et al. Adenosine derived from ADP can contribute to inhibition of platelet aggregation in the presence of a P2Y₁₂ antagonist. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011; 31(2): 416–422.
10. Serebruany VL. Adenosine release: a potential explanation for the benefits of ticagrelor in the PLATElet inhibition and clinical outcomes trial? *Am Heart J*. 2011; 161(1): 1–4.
11. Headrick JP, et al. Adenosine receptors and reperfusion injury of the heart. *Handb Exp Pharmacol*. 2009; 193: 189–214.
12. Husted S, et al. Dyspnoea and antiplatelet agents: revisited. *Int J Clin Pract*. 2007; 61(9): 1590.
13. Butler K, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of multiple ascending doses of ticagrelor in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 70(1): 65–77.
14. Teng R, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ticagrelor in healthy subjects. *Drug Metab Dispos*. 2010; 38(9): 1514–1521.
15. Butler K, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Ticagrelor in Volunteers With Mild Hepatic Impairment. *J Clin Pharmacol*. 2010.
16. Cannon CP, DISPERSE-2 Investigators. 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; 50(19): 1844–1851.
17. Gurbel PA, 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(25): 2577–2585.
18. Storey RF, et al. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(3): 185–193.
19. Wallentin L, PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361(11): 1045–1057.
20. Cannon CP, PLATO Investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010; 375(9711): 283–293.
21. Storey RF, et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes. The PLATO PLATELET Substudy. *JACC*. 2010; 56(18): 1456–1462.
22. Wallentin L, PLATO investigators. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet*. 2010; 376(9749): 1320–1328.
23. Cattaneo M. Resistance to anti-platelet agents *Thrombosis Research* 2011; 127(Suppl. 3): S61–S63.
24. Bultas J. Riziko kombinace clopidogrelu s inhibitory protonové pumpy – význam a možnosti řešení, Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2010; 64(4): 25–31.
25. Biondi-Zoccai G, et al. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2010.
26. Aberger E, et al. Ticagrelor: an investigational oral antiplatelet treatment for reduction of major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome. *Vasc Health Risk Manag*. 2010; 6: 963–977.

Článek přijat redakcí: 6. 4. 2011

Článek přijat k publikaci: 18. 4. 2011

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.
Farmakologický ústav 3. LF UK
Ruská 87, 110 00 Praha
jbult@lf3.cuni.cz
