



Přehledový článek | Review article

Nakolik splňujeme v praxi standardy antiagregační léčby v sekundární prevenci infarktu myokardu?

(In what extent we reached the standards of antiplatelet therapy in secondary prevention of myocardial infarction)

Petr König, Otto Mayer jr.

II. interní klinika, Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:
Vložen do systému: 22. 8. 2019
Přijat: 14. 10. 2019
Dostupný online: 18. 11. 2019

Klíčová slova:
Antiagregační léčba
Preskripce
Sekundární prevence
Ticagrelor

SOUHRN

Náležitá farmakologická kontrola agregační aktivity krevních destiček je jedním ze základních cílů akutní léčby infarktu myokardu i sekundární prevence. Řadu let je však již prokázáno, že duální antiagregační léčbou založenou na clopidogrelu toho nelze u řady pacientů dosáhnout. Pro své příznivějším farmakodynamické vlastnosti představuje ticagrelor daleko vhodnější alternativu, jeho širší preskripci však donedávna bránily především ekonomické důvody. Nedávná data navíc prokázala, že pacienti se sníženou glomerulární filtrací těžší z léčby založené na ticagreloru v daleko větší míře než ti se zachovanou normální renální funkcí. Pokusili jsme se analyzovat skutečnou preskripci antiagregancií v České republice a odhadnout, kolik pacientů po infarktu myokardu vlastně spadá do kategorie porušené renální funkce.

© 2019, ČKS.

Keywords:
Antiplatelets
Prescription rate
Secondary prevention
Ticagrelor

ABSTRACT

Appropriate pharmacologic control of platelet aggregation represents pivotal treatment target in acute phase of myocardial infarction and in secondary prevention. It is evident for several years, that clopidogrel-based dual antiplatelet treatment does not have a suitable efficacy in several patients. Because of more favorable pharmacodynamics properties, ticagrelor represents more appropriate solution, but its extensive use was opposed by an economical reason. Moreover, recent findings show that patients with impaired glomerular filtration benefit from ticagrelor based treatment in a larger extent than those with maintained normal renal functions. We analyzed the prescription data of antiplatelets in the Czech Republic and approximate, how many patients after myocardial infarction showed impaired renal function.

Antiagregační léčba je základem farmakoterapie v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční (ICHs) a celoživotní léčba kyselinou acetylsalicylovou (ASA) je u pacientů po akutním koronárním syndromu klíčovým opatřením po již takřka 40 let. Dramatický rozvoj léčby v akutním stadiu infarktu myokardu (IM) na přelomu století, zejména ve smyslu zavedení urgentních angioplastik si však vyžádal extenzivnější zásah do agregace destiček, než umožňuje monoterapie ASA. Standardem se záhy stala tzv. duální protidestičková léčba (DAPT), tj. kombinace ASA (blokuje tromboxan-dependentní receptor trombocytu) a clopidogrelu (blokuje adenosin-difosfát-dependentní receptor trombocytu, tzv. receptor P_2Y_{12}). Studie CURE prokázala

asi 20% redukci rizika úmrtí z kardiovaskulární příčiny či recidivy kardiovaskulární příhody u pacientů po perkutánní koronární intervenci (PCI) léčených DAPT oproti monoterapii ASA a výsledek byl záhy potvrzen i dalšími studiemi.¹

Lze při duální protidestičkové léčbě vystačit pouze s clopidogrelem?

Přes svůj nesporný přínos clopidogrel zdaleka nemá ideální farmakologické vlastnosti. Především je clopidogrel prodrug a účinnosti dosáhne až dokonce dvojitupňovou

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Otto Mayer jr., CSc., II. interní klinika, Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň, E. Beneše 13, 301 00 Plzeň, e-mail: MAYERO@fnplzen.cz
DOI: 10.33678/cor.2019.069

Tento článek prosím citujte takto: König P, Mayer jr. O. Nakolik splňujeme v praxi standardy antiagregační léčby v sekundární prevenci infarktu myokardu? Cor Vasa 2019;61:e606–e610.



biotransformací na aktivní metabolit. Jeho biologická dostupnost po perorálním podání je tedy relativně nízká a biotransformace dependentní na aktivitě enzymatického systému cytochromu P 450 (kromě jiného také geneticky podmíněné polymorfismem 2C19). Clopidogrel také vykazuje vysokou interindividuální variabilitu absorpce ze gastrointestinálního traktu (opět částečně geneticky determinovanou, polymorfismem tzv. ABCB₁ transportního systému). Klinicky si tyto okolnosti v první řadě vynutily nezbytnost poměrně vysoké nasycovací dávky (až osminásobek běžné denní dávky), kterou se snažíme úvodně překonat nízkou biologickou dostupnost clopidogrelu a dosáhnout tak za akutní situace (infarktu myokardu) náležitě rychlého farmakodynamického efektu. Ale i v dlouhodobějším měřítku vede souhra výše popsaných okolností k situaci, že zdaleka ne u všech pacientů dosáhneme náležitě vysoké agregace destiček. Tento fenomén, nazývaný „vysoká agregabilita destiček při léčbě“ („high-platelet aggregability on-treatment“) či někdy (spíše nekorektně) „clopidogrelová rezistence“ byl v některých studiích pozorován až u 40 % léčených pacientů.² Bohužel se také ukázalo, že byl poměrně konzistentně provázen zvýšením rizika úmrtí či nefatální recidivy koronární příhody (v různých souborech přibližně dva- až šestkrát oproti pacientům, kteří při léčbě náležitě snížené agregace destiček dosáhli). Obzvláště obávaným mechanismem je v tomto kontextu tzv. trombóza ve stentu. Přestože část „clopidogrelové rezistence“ lze asi připsat na vrub prostě non-compliance pacientů, přetrvával i za kontrolovaných podmínek (tj. kdy je jistota, že pacient příslušnou léčbu skutečně užil) Posléze se navíc ukázalo, že tento jev není plně překonatelný např. paušálně vyšší nasycovací dávkou³ či zvýšenou udržovací dávkou clopidogrelu u těch pacientů, kde byla nedostatečná redukce agregability destiček po standardní dávce objektivně prokázána.^{2,4} A významnější klinický přínos neprokázalo např. ani genetické testování polymorfismu cytochromu P 450 (protože efekt se opět neukázal být překonatelný dávkou).⁵

Co nám přinesla novější antiagregancia?

Novější generace inhibitorů P2Y₁₂ má již daleko příznivější farmakodynamické vlastnosti a prokazatelně i vyšší přínos z hlediska redukce závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE). Prasugrel je sice podobně jako clopidogrel ještě prodrug, jeho biotransformace je však daleko účinnější a rychlejší. Ve studii TRITON-TIMI 38⁶ byla léčba s prasugrelem spojena s významně nižší incidencí MACE než při konvenční léčbě clopidogrelem. Na druhé straně jeho bezpečnostní profil vyšel o něco méně příznivě a tento příspěvek tak vyžaduje určitou stratifikaci z hlediska rizika. Druhý zástupce inhibitorů P2Y₁₂, tj. ticagrelor, je již přímým inhibitorem (tj. nevyžaduje biotransformaci na účinný metabolit). Ve studii PLATO byla duální léčba ticagrelor plus ASA provázena statisticky významnou přibližně 16% redukcí rizika oproti standardní DAPT založené na clopidogrelu, při zachované bezpečnosti z hlediska rizika krvácení⁷ a tento výsledek potvrdily i další studie. Nedávno publikovaná network meta-analýza⁸ tak zahrnovala již 105 487 pacientů a potvrdila

pro léčbu ticagrelorem signifikantní 16% redukcí MACE oproti léčbě založené na clopidogrelu. U léčby založené na prasugrelu byla potvrzena podobně signifikantní 13% redukce, a pokud se srovnávala obě novější léčiva mezi sebou, nebyl zde prakticky žádný rozdíl z hlediska rizika incidence MACE. Ticagrelor se ale ukázal jako významně potentnější z hlediska redukce rizika trombózy ve stentu (o 26 %) a naznačen je též trend k nižší incidenci velkého krvácení. Pokud tedy posoudíme tzv. čistý klinický přínos („net clinical benefit“), jeví se ticagrelor jako jednoznačně účinnější než clopidogrel a z hlediska bezpečnosti i o něco výhodnější než prasugrel.

Dosti zásadní zpřesňující poznatky pro klinickou praxi přinesla poměrně nedávná subanalýza studie PLATO, jež porovnávala účinnost a bezpečnost z hlediska přítomnosti snížené odhadované glomerulární filtrace (eGFR).⁹ Pacienti se sníženou eGFR, definovanou jako clearance kreatininu (CrCl) < 60 ml/min (dle Cocroftovy–Gaultovy rovnice či Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]), vykazovali nejenom obecně vyšší riziko MACE či celkové mortality, ale zároveň i významně vyšší efektivitu léčby ticagreloru oproti clopidogrelu (jednorocní incidence závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody činila 22 vs. 17,3 %, ticagrelor vs. clopidogrel, resp.; což způsobilo asi 23% redukcí rizika pro přístup založený na ticagreloru). Naopak u pacientů s eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² nebyl rozdíl mezi DAPT založenou na ticagreloru nebo na clopidogrelu statisticky významný (vyjádřeno z pohledu testované substance, redukce relativního rizika při léčbě ticagrelorem činila 29 % při CrCl < 60 ml/min [dle MDRD], ale jen 10 % při CrCl ≥ 60 ml/min, *p* pro interakci = 0,02). Tento výsledek je poměrně zásadní ze dvou důvodů. Prvním je, že ukazuje, nakolik závažným může být pro osud pacientů být třeba i marginální snížení glomerulární filtrace, kdy hodnota okolo 60 ml/min obvykle v ošetřujícím lékaři nevzbuzuje větší klinické podezření. Přesto byla již při obvyklé léčbě (tj. ASA + clopidogrel) provázena až takřka trojnásobnou incidencí MACE (včetně fatálních příhod).⁹ Druhou (praktickou) okolností, která z této subanalýzy vyplývá, je, že nám umožňuje (dosti neobvykle) individualizovat pacienty z hlediska přínosu terapie, neboť pacienti s normálními renálními funkcemi pravděpodobně „vystačí“ i se starší (a mnohonásobně levnější) terapií založenou na clopidogrelu, zatímco ti s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² mají poměrně značný užitek z novější terapie ticagrelorem (a pokud u nich použijeme starší přístup, potenciálně je můžeme dosti zásadně ohrozit). Na základě této subanalýzy studie PLATO u nás také došlo k poměrně důležité „politické změně“ v kardiologické péči, neboť zhruba od poloviny roku 2017 je ticagrelor právě u pacientů s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² nově plně hrazen zdravotním pojištěním (bude ještě diskutováno dále).

Jaká je situace v preskripci novějších antiagregancií v klinické praxi?

Jakkoliv relativní výhodnost novější generace P2Y₁₂ je poměrně dlouho prokázána (pro ticagrelor asi osm let, zatímco pro prasugrel dokonce až 11 let),^{6,7} do reálné klinické praxe pronikaly jen velmi neochotně. Takto např. ještě v roce 2013 bylo v celé ČR předepsáno jen 7 904 ba-

lení ticagreloru (Brilique), což znamená, že jej užívalo jen asi 660 pacientů (a tedy takřka 50krát méně než clopidogrel). V dalších letech se situace přece jenom postupně zlepšovala (viz tabulku 1), kdy například v roce 2015 užívalo novější inhibitory P2Y₁₂ (ticagrelor či prasugrel) 2 244 pacientů, zatímco v roce 2017 již 3 309 pacientů (tedy pokud pro zjednodušení budeme předpokládat jednotnou dobu dávkování jeden rok, což samozřejmě neplatí ve 100 % případů). K poměrně zásadnímu nárůstu došlo v posledním roce, kdy počet pacientů, jimž byli předepsáni novější zástupci, již počíná atakovat hranici 6 000 pacientů a tento vzestup jde výhradně na konto ticagreloru (kde můžeme pozorovat až takřka dvojnásobně vyšší preskripci meziročně – viz tabulku 1).

Jakkoliv máme poměrně přesné údaje ohledně počtu vydaných balení, je nejasné, jaký poměr pacientů po akutním infarktu vlastně novější léčbu obdrží. Důvodem je hlavně fakt, že clopidogrel se dnes užívá i v jiných indikacích než po akutním infarktu/revaskularizaci (tj. zejména jako sekundární prevence po ischemické cévní mozkové příhodě), a jak vyplývá z údajů v tabulce 1, tyto indikace aktuálně dokonce převažují a jsou na evidentním vzestupu (např. v posledních dvou letech již clopidogrel užívá v ČR více než 75 000 pacientů, což značně převyšuje počet, který měl být teoreticky indikován pro stav po infarktu myokardu či elektivní revaskularizaci). Pokud ale vyjdeme (na základě dat ÚZIS i některých registrů) z předpokladu roční incidence cca 20 000–22 000 případů infarktu myo-

kardu v České republice, lze dovodit, že v roce 2015 užívalo ticagrelor či prasugrel max. 10 % pacientů, zatím v posledním roce by to mohlo být asi 25 %. Na druhé straně, toto je zřejmě optimistický předpoklad, neboť údaj může být uměle navýšen tím, že ticagrelor/prasugrel se mohou předepisovat i po elektivní perkutánní intervenci (a dále je zkrácen zřejmě i reexportem mimo hranice ČR).

O hlavním důvodu relativně nízké preskripce novější generace inhibitorů P2Y₁₂ netřeba dlouho spekulovat. Je jím bezpochyby mimořádně nešťastné nastavení systému úhrady ticagreloru či prasugrelu, kdy vysoký doplatek pravděpodobně většinu pacientů (resp. spíše již rovnou předepisujících lékařů) primárně odrazoval. Paradoxní na tom je přitom fakt, že jak ticagrelor, tak i prasugrel dlouhá léta spadají do tzv. ochranného limitu, tudíž pacienti jsou sice nuceni do přípravku „investovat“ poměrně vysokou sumu, ale ta je jim záhy pojišťovnou z velké části refundována zpět (při současných pravidlech tak pacient ve věku 65–69 let např. za ticagrelor neutratí fakticky více než 83 Kč měsíčně, zatímco pokud je mu přes 70 let, dokonce jenom asi 42 Kč/měsíc – je celkem evidentní, že obecně se této možnosti využívá nedostatečně). Bohužel ani indikace ticagreloru či prasugrelu v době propuštění není zárukou, že pacient bude přípravek skutečně užívat po celé předepsané období (nejobvykleji jeden rok). Jak jsme zjistili na základě analýzy propouštěcích zpráv pacientů hospitalizovaných ve FN Plzeň pro akutní infarkt myokardu, např. v roce 2016 byl ticagrelor doporučen ve

Tabulka 1 – Změny preskripce inhibitorů P2Y₁₂ (s výjimkou ticlopidinu) v letech 2015–2018 v České republice

	Preskripce ročních dávek (n [%])			
	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Celá skupina
2015	64 314 (96,63 %)	760 (1,14 %)	1 484 (2,23 %)	66 559 (100 %)
2016	71 751 (96,47 %)	723 (0,97 %)	1 906 (2,56 %)	74 380 (100 %)
2017	75 901 (95,82 %)	699 (0,88 %)	2 610 (3,30 %)	79 210 (100 %)
2018*	75 069 (92,82 %)	561 (0,69 %)	5 249 (6,49 %)	80 880 (100 %)

Zdroj: databáze marketingových dat IMS

Uvedeny jsou lékárnami vydané roční dávky (tj. celkový počet denních dávek/365); * pro rok 2018 jsou zatím k dispozici data pouze do konce září, příslušné hodnoty byly tedy poměrně navýšeny.

Tabulka 2 – Distribuce kategorií porušené renální funkce u pacientů hospitalizovaných pro infarkt myokardu ve FN Plzeň mezi roky 2013 a 2018*

	Celý soubor	2013	2014	2015	2016	2017	2018
n	2 809	452	478	463	470	471	475
Věk	64,5 (12,4)	64,3 (11,9)	64,6 (12,2)	65,2 (12,4)	63,8 (12,7)	64,6 (12,2)	64,5 (13,1)
Pohlaví	70,3	72,8	68,2	74,1	68,1	70,1	72,0
eGFR _{MDRD} (ml/min/1,73 m ²)	66,1 (19,7)	60,5 (18,0)	62,1 (19,6)	68,2 (19,5)	68,3 (20,2)	69,0 (18,6)	68,4 (20,7)
eGFR _{CKD-EPI} (ml/min/1,73 m ²)	72,5 (23,4)	–	–	71,9 (22,8)	72,6 (23,8)	73,1 (22,2)	72,6 (24,4)
eGFR _{MDRD} < 60 ml/min/1,73 m ²	34,2	45,2	40,1	29,7	30,1	29,2	30,5
eGFR _{CKD-EPI} < 60 ml/min/1,73 m ²	27,6	–	–	28,2	27,2	26,1	28,2
eGFR _{MDRD} < 30 ml/min/1,73 m ²	5,8	6,7	7,9	5,4	5,5	2,8	6,4
eGFR _{CKD-EPI} < 30 ml/min/1,73 m ²	5,6	–	–	5,4	5,9	3,3	7,3
eGFR _{MDRD} < 15 ml/min/1,73 m ²	1,5	1,3	1,7	1,1	1,7	1,1	2,1
eGFR _{CKD-EPI} < 15 ml/min/1,73 m ²	1,7	–	–	1,3	1,7	1,3	2,1

CKD-EPI – výpočet podle standardu Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (v letech 2013–2014 ještě tento standard nebyl ve FN používán, proto hodnota není uvedena); eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; MDRD – výpočet podle standardu Modification of Diet in Renal Disease.

* V souboru jsou zařazeny pouze první hospitalizace pro danou diagnózu během sledovaného období.

146 (30,4 %) případech. Ve skutečnosti ale v celé odpovídající spádové oblasti nebylo ve stejném období vydáno v lékárnách více balení než pro 58 pacientů, tj. reálná preskripce nebyla větší než 11 % (a lze jen doufat, že pacienti byli ambulantně převedeni alespoň na clopidogrel, a nikoliv ponechání zcela bez DAPT).

Vysoká cena a doplatek novější generace inhibitorů P2Y₁₂ dodnes ostře kontrastuje s nulovým doplatkem a dnes již takřka zanedbatelnou cenou clopidogrelu (aktuálně okolo 100 Kč na jeden měsíc). To vedlo k nastolení určité „nezdravé atmosféry“, kdy novější generace těchto léčiv byla zřejmě od počátku považována v podstatě za jakýsi „hodně drahý luxus“ a toto poněkud kontrastuje se situací, jaká panovala v dobách, kdy byl do terapie zaváděn clopidogrel (tehdy také pouze jen originální a podobně drahý), s jehož nutností v podobě DAPT rozhodně nikdo (jak ze strany indikujících lékařů, tak poskytovatelů zdravotní péče a pojistitelů) nepolemizoval. Přitom zavedení novější generace inhibitorů P2Y₁₂ lze z hlediska očekávatelného přínosu považovat za kvantitativně dosti podobný krok, jakým bylo zavedení DAPT založené na clopidogrelu. Metaanalýza roku 2015 porovnávala jednotlivé režimy antiagregační léčby a zjistila, že nutný počet léčených pacientů k zabránění jedné závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody („number-needed-to-treat, NNT“) je dosti podobný (resp. dokonce nižší), pokud porovnáme DAPT s ticagrelorem oproti DAPT s clopidogrelem (tj. NNT = 66) a pokud DAPT s clopidogrelem oproti monoterapii s ASA (NNT = 98) [10]. Podobně také již výše zmíněná metaanalýza z roku 2017 uzavřela, že redukce rizika MACE je velmi podobná, pokud porovnáme ticagrelor oproti clopidogrelu (HRR = 0,85) a pokud clopidogrel oproti placebu (HRR = 0,88) (resp. tedy porovnáváme DAPT založenou na těchto režimech).⁸

V neposlední řadě také nutno ještě zmínit fakt, že již doporučení ESC pro léčbu akutních koronárních syndromů bez elevací úseku ST z roku 2011¹¹ (!) považovala novější generaci inhibitorů P2Y₁₂ za léky první volby, zatímco clopidogrel byl rezervován pro pacienty, kteří „nemohou z jakéhokoli důvodu tuto léčbu užívat“. Jakkoliv ekonomické aspekty (preference pacienta) jsou asi obhájitelným důvodem, tento fakt by z formálního hlediska měl přinejmenším zaznít v propouštěcí zprávě (a naopak ho lze těžko použít v případě, že lék je u konkrétního pacienta plně hrazen ze zdravotního pojištění).

Nakolik by měla ovlivnit preskripci ticagreloru nová pravidla úhrady?

Jak již bylo řečeno výše, zhruba od poloviny roku 2017 je ticagrelor po akutním koronárním syndromu či koronární revaskularizaci plně hrazen po dobu jednoho roku v případě, že pacient vykazuje sníženou eGFR (tj. < 60 ml/min/1,73 m²). Toto pravidlo je navíc poměrně benevolentně nastaveno, protože jako určující uznává nejnížší hodnotu zaznamenanou během hospitalizace (tedy včetně přechodného „propadu“ eGFR, často pozorovaného např. v souvislosti s provedenou koronarografií). V naší analýze jsme se pokusili odhadnout, kolika pacientů hospitalizovaných pro akutní koronární syndrom se toto

pravidlo týká (a splní tedy podmínku pro plnou úhradu ticagreloru). Celkem jsme ve FN Plzeň identifikovali mezi lety 2013–2018 3 308 pacientů (o průměrném věku 64,9 roku, 71,1 % žen) hospitalizovaných pro akutní koronární syndrom (infarkt myokardu s elevací úseku ST [STEMI] i infarkt myokardu bez elevací úseku ST [non-STEMI]), z tohoto souboru jsme ovšem vyřadili 408 pacientů s pozdější indikací ke koronárnímu bypassu a dalších 91 pacientů, kteří zemřeli během hospitalizace. Celkově tak bylo v souboru nalezeno asi 34 % pacientů s přinejmenším středně sníženou eGFR (tj. grade 3 dle klasifikace KDQI či výše) – pokud jako východisko použijeme nejnížší zaznamenanou hodnotu dle standardu MDRD (MDRD) (tabulka 2). Při použití výpočtu dle standardu CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) byla zjištěna prevalence o něco málo nižší a v průměru činila asi 28 % – vzhledem k tomu, že odborné nefrologické společnosti aktuálně preferují tento standard, lze tuto zjištěnou prevalenci považovat zhruba za podíl pacientů, kteří v sekundární prevenci po infarktu myokardu splňují kritérium pojištění pro plnou úhradu ticagreloru. Kromě toho jsme ještě obdobný výpočet provedli naopak s maximální (tedy „nejlepší“) hodnotou eGFR a zjistili, že prevalence osob s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² by poklesla k 21,2 % při použití rovnice MDRD či k 17,9 % při použití standardu CKD-EPI. U zhruba jedné třetiny primárně identifikovaných pacientů tedy renální funkce kolísají okolo hranice 60 ml/min, zřejmě díky tendenci k určité obnově během hospitalizace (protože dosti podobný výsledek jsme získali, pokud jsme použili poslední hodnotu během hospitalizace). Co se týče kritérií plné úhrady, toto ale na výsledku nic nemění (a jak již bylo řečeno, určující je nejnížší zaznamenaná hodnota).

Závěry pro praxi

Preskripce novější generace antiagregancií (zejména v podobě ticagreloru) zatím zdaleka nedosahuje náležitého optima. Zejména pacienti se sníženou renální funkcí evidentně výrazněji těží z léčby ticagrelorem, oproti staršímu clopidogrelu, a dle našich dat zhruba čtvrtina až třetina pacientů již spadá do této kategorie. Jakkoliv většina těchto subjektů vykazovala pouze středně sníženou eGFR a řada z nich navíc jen v návaznosti na zátěžovou situaci, představovanou proběhlým infarktem a následnou koronární angiografií, představuje již skupinu s výrazně zvýšeným aditivním rizikem recidivy kardiovaskulární příhody, včetně té fatální. Díky změně úhradové politiky prakticky odpadla hlavní bariéra preskripce ticagreloru u těchto pacientů, a po formální stránce lze tedy říci, že pokud u nich použijeme inferiorní clopidogrel, neléčíme tyto pacienty podle náležitého terapeutického standardu. Samozřejmě i u pacientů s „normální“ renální funkcí je díky svým lepším farmakodynamickým vlastnostem ticagrelor relativně výhodnější a měli bychom k němu přistoupit minimálně za situací, kdy individuální riziko pacienta z jakéhokoli důvodu považujeme empiricky za zvýšené (a samozřejmě v případě, kdy je objektivně prokázána „rezistence na clopidogrel“). I u těchto pacientů je totiž ekonomický aspekt díky tzv. ochrannému limitu minimalizován.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Vlastní data zahrnutá do práce byla získána v rámci řešení grantu AZV 29520A.

Literatura

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
2. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097–1105.
3. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930–942.
4. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA* 2011;306:1215–1223.
5. Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL, 3rd, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *JAMA* 2011;306:2221–2228.
6. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
7. Wallentin L, James S, Storey RF, et al. 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;376:1320–1328.
8. Shah R, Hwang I, Nayyar M, et al. Relative efficacy and safety of oral P2Y12 inhibitors in acute coronary syndrome: An Updated Network Meta-Analysis of Randomized Trials In. *J Am Coll Cardiol* 2016;41.
9. James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010;122:1056–1067.
10. Katsanos K, Spiliopoulos S, Saha P, et al. Comparative Efficacy and Safety of Different Antiplatelet Agents for Prevention of Major Cardiovascular Events and Leg Amputations in Patients with Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0135692.
11. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999–3054.