

Obsah

Protidestičková léčba v kardiologii 1

PROTIDESTIČKOVÁ LÉČBA V KARDIOLOGII

Mezi protidestičkové léky s ověřenou účinností v léčbě kardiiovaskulárních nemocí patří: inhibitory prostaglandiny-zprostředkované aktivity trombocytů (kyselina acetylsalicylová), inhibitory receptoru pro adenosin difosfát (ADP) – thienopyridiny a inhibitory receptoru pro fibrinogen (inhibitory GP IIb/IIIa).

Inhibitory prostaglandiny-zprostředkované aktivity destiček

Kyselina acetylsalicylová

Antitrombotický účinek kyseliny acetylsalicylové je zprostředkován ireverzibilní inhibicí cyklooxygenázy, acetylaci serinu-530 na aktivním místě enzymu^{1/}. Snížená produkce prostaglandinů a tromboxanu A₂ je odpovědná za terapeutické účinky, ale i toxicitu kyseliny acetylsalicylové. Nežádoucí účinky kyseliny acetylsalicylové, gastrointestinální iritace a krvácení, jsou vázány na dávku, zatímco antitrombotický účinek léku ne. Kyselina acetylsalicylová je rychle absorbována z gastrointestinálního traktu. Při dávce 160 mg a více perorálně dochází k maximální inhibici agregace destiček za 30-40 minut po užití. Nízké dávky (30-80 mg) mají kumulativní efekt, produkce tromboxanu A₂ je maximálně snížena 4.-5. den^{1/}. Destičky nedokáží syntetizovat nový protein a proto účinek léku přetrvává po celý život trombocytu; aktivita enzymu se regeneruje s produkcí nových destiček.

Akutní koronární syndrom (AKS). Efektivita kyseliny acetylsalicylové v léčbě nestabilní anginy pectoris byla ověřována ve čtyřech dvojitě zaslepených placebem kontrovaných studiích^{2-5/}. Ve studii Veterans Administration Cooperative Study bylo 1 266 mužů s nestabilní anginou pectoris randomizováno léčbě 325 mg kyseliny acetylsalicylové denně nebo placebo a sledováno v průběhu 12 týdnů^{2/}. Kyselina acetylsalicylová snížila kardiiovaskulární mortalitu a kombinovaný cílový ukazatel smrt a nefatální infarkt myokardu o 51 %. Studie expertů Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden (RISC) ukázala, že kyselina acetylsalicylová u pacientů s nestabilní anginou pectoris významně snižuje riziko smrti a infarktu myokardu již v dávce 75 mg/den^{5/}.

Vzestup hladiny tromboxanu A₂ po podání streptokinázy upozornil, že trombolýza vede k aktivaci destiček. Řešení tohoto problému bylo předmětem studie ISIS-2^{6/}. Soubor studie tvořilo 17 187 pacientů s akutním infarktem myokardu do 24 hodin od jeho vzniku, kteří byli randomizováni do čtyř ramen: kyselina acetylsalicylová (160 mg/den), streptokináza, kombinace obou nebo placebo. V 5-ti týdenním follow up kyselina acetylsalicylová snížila mortalitu z 13,2 % ve skupině léčené placebem na 10,7 % (23% redukce rizika, p<0.00001). Kombinace kyseliny acetylsalicylové a streptokinázy byla ve snížení mortality nejúčinnější a vedla k jejímu poklesu na 8 %.

Léčba kyselinou acetylsalicylovou je základní léčbou akutních koronárních syndromů (STE - infarkt myokardu s elevací segmentů ST, NSTEMI - infarkt myokardu bez elevací segmentů ST)^{7,8/}.

Sekundární prevence. Efekt kyseliny acetylsalicylové v sekundární prevenci cévních příhod byl ověřován řadou randomizovaných multicentrických studií. Metaanalýza odborníků z Antithrombotic Trialist's Collaboration^{9/} analyzovala data od více než 200 000 pacientů randomizovaných do studií do roku 1997. Antitrombotická léčba (převážně kyselina acetylsalicylová) vedla k 25% redukci incidence významné vaskulární příhody u širokého spektra pacientů s předchozím akutním koronárním syndromem, mozkovou příhodou, ale i u pacientů se stabilní anginou pectoris, ischemickou chorobou dolních končetin, s diabetes mellitus, fibrilací síní. Data metaanalýzy rovněž upozornila na srovnatelnou efektivitu nízkých a vysokých dávek kyseliny acetylsalicylové v dlouhodobé léčbě.

V souladu s robustností přínosu léčby kyselinou acetylsalicylovou je tato v dávce 80-160 mg doporučovaná v sekundární prevenci pacientů po infarktu myokardu, s anamnézou stabilní či nestabilní anginy pectoris, po koronární revaskularizaci, cévní mozkové příhodě a u těch s ischemickou chorobou dolních končetin.

Primární prevence. Účinnost kyseliny acetylsalicylové v primární prevenci koronárních příhod testovalo 5 velkých randomizovaných studií^{10-14/}. V žádné ze studií nedošlo vlivem kyseliny acetylsalicylové k poklesu mortality nebo rizika cévní mozkové příhody. Na druhé straně nutno uvést, že žádná z těchto studií neměla statistickou sílu pro tento druh analýzy. Podle současné metaanalýzy uvedených studií^{15/} léčba kyselinou acetylsalicylovou snižuje riziko kardiiovaskulární příhody (odds ratio 0,85) ale je spojena se zvýšením rizika velkého necerebrálního krvácení (odds ratio 1,69). Četná doporučení skupin expertů pro léčbu kyselinou acetylsalicylovou v primární prevenci se shodují, že kyselina acetylsalicylová v primární prevenci patří pacientovi s minimálně středním rizikem kardiiovaskulární příhody.

Inhibitory receptoru pro ADP

Thienopyridiny. *Tiklopidin* – thienopyridin 1. generace vedl k dramatickému snížení trombózy intrakoronárního stentu. Jeho limitací jsou životohrožující hematologické nežádoucí účinky (trombotická trombocytopenická purpura, neutropenie, aplastická anémie) a rovněž špatná tolerabilita (intolerance až u 20 % léčených). *Klopidogrel* – thienopyridin 2. generace (do praxe zaveden v roce 1995) je dobře tolerován a má málo vedlejších nežádoucích účinků. Paletu nové generace thienopyridinů doplňuje prasugrel (3. generace), který se testuje v III. fázi klinického zkoušení.

Klopidogrel je „prodrug“. V játrech je cytochromem P450 transformován na aktivní metabolit. Účinnost a bezpečnost klopidogrelu byla ověřována četnými klinickými studiiemi s celým spektrem aterotrombotických nemocí: od sekundární prevence aterotrombotických příhod (studie CAPRIE), přes akutní koronární syndromy (CURE, CLARITY, COMMIT), recentní ischemickou cévní mozkovou příhodu (MATCH), k primární prevenci pacientů s vysokým rizikem aterotrombotických příhod (CHARISMA). Na velkých souborech pacientů byla ověřena účinnost a bezpečnost klopidogrelu u nemocných podstupujících perkutánní koronární intervenci (CLAS-SICS, CREDO, PCI-CURE, PCI-CLARITY).

Sekundární prevence. Studie CAPRIE^{16/} srovnávala účinnost a bezpečnost klopidogrelu s kyselinou acetylsalicylovou u pacientů po aterotrombotické příhodě ve 3letém sledování. Léčba klopidogrelem vedla ve srovnání s léčbou kyselinou acetylsalicylovou k 8,7% (p=0.043) snížení relativního rizika kombinovaného klinického ukazatele – ischemické cévní mozkové příhody, infarktu myokardu, vaskulární smrti. U nejrizikovějších pacientů byl přínos z léčby klopidogrelem největší. Monoterapie klopidogrelem je účinnější v sekundární prevenci aterotrombotických příhod ve srovnání s monoterapií kyselinou acetylsalicylovou. Navíc je klopidogrel lépe tolerován a má méně vedlejších účinků. Limitací, která brání širšímu využití v této indikaci, je vyšší cena klopidogrelu. V praxi jsou v rámci sekundární prevence klopidogrelem léčeni pacienti, kteří kyselinu acetylsalicylovou netolerují, nebo je u nich kontraindikována.

Perkutánní koronární intervence (PCI). Příznivé výsledky studie CAPRIE byly stimulem pro srovnávání klopidogrelu s tiklopidinem v prevenci subakutní trombózy stentu. Poprvé byla bezpečnost a účinnost kombinované léčby klopidogrelem (s nebo bez nasyčovací dávky 300 mg) s kyselinou acetylsalicylovou srovnávána s kombinací tiklopidinu a kyseliny acetylsalicylové randomizovanou studií CLASSICS^{17/}. Studie prokázala bezpečnost duální antitrombotické léčby klopidogrelem a kyselinou acetylsalicylovou. Výskyt nežádoucích účinků byl u této kombinace významně nižší, než-li ve skupině léčené tiklopidinem. Efektivita obou kombinací ve snižování výskytu kardiovaskulární smrti, infarktu myokardu a revascularizace intervenované tepny byla srovnatelná. Nasyčovací dávka 300 mg klopidogrelu byla pacienty dobře tolerována. Klopidogrel nahradil tiklopidin v léčbě pacientů po implantaci intrakoronárního stentu.

Cílem studie CREDO^{18/} bylo zjistit přínos dlouhodobé (12 měsíců) léčby klopidogrelem po PCI a přínos předlčení klopidogrelem nasyčovací dávkou (300 mg) u pacientů s plánovanou koronární intervencí. Všichni nemocní byli léčeni kyselinou acetylsalicylovou. Soubor tvořili pacienti s nestabilní (akutní koronární syndrom) i se stabilní koronární nemocí. Dlouhodobá léčba klopidogrelem v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou vedla k významnému snížení úmrtí a vaskulárních příhod (snížení relativního rizika o 27 %). Snížení výskytu kombinovaného klinického ukazatele (smrt, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda) u pacientů předlčených nasyčovací dávkou klopidogrelu nejméně 3 hodiny před intervencí bylo statisticky nesignifikantní. V post hoc analýze studie se ukázalo, že významné snížení ischemických komplikací PCI bylo u pacientů předlčených 300 mg léku více než 15 hod. Duální antitrombotická léčba klopidogrelem a kyselinou acetylsalicylovou zvýšila efektivitu PCI.

Akutní koronární syndrom (AKS). V patofyziologii AKS sehrává aktivace a agregace krevních destiček podstatnou roli.

Ve studii CURE u pacientů s akutním koronárním syndromem bez elevací segmentů ST snižovala kombinace protidestičkových léků výskyt nežádoucích koronárních příhod ve srovnání s monoterapií kyselinou acetylsalicylovou o 20 %^{19/}. Příznivý vliv klopidogrelu (v úvodu léčby 300 mg loading dose) byl patrný už v prvních hodinách léčby. Divergentní charakter křivky výskytu koronárních příhod (ve prospěch duální léčby) přetrvával po celou dobu sledování (12 měsíců). Část (2 658) pacientů studie CURE podstoupila PCI. Intervenční podstudie sledovala rozdíl v prognóze pacientů, kteří byli klopidogrelem předlčeni a pokračovali v léčbě po dobu 12 měsíců a těmi, u kterých se léčba začala až po PCI a trvala 4 týdny (studie PCI-CURE). Předlčení klopidogrelem před PCI a následná dlouhodobá léčba snížila výskyt ischemických příhod o 1/3. Studie CLARITY-TIMI-28^{20/} a studie COMMIT/CCS-2^{21/} testovaly hypotézu přínosu klopidogrelu v léčbě pacientů s akutním infarktem myokardu s elevacemi segmentů ST (STEMI). Ve studii CLARITY-TIMI-28 byli pacienti se STEMI léčeni farmakologickou reperfuční léčbou (kyselina acetylsalicylová, fibrinolýza, heparin) randomizováni k podání klopidogrelu (75 mg/d) s úvodní nasyčovací dávkou (300 mg) nebo k placebo. Klopidogrel ve srovnání s placebem významně snížil výskyt sledovaného kombinovaného ukazatele (smrt, rekurentní infarkt myokardu, nebo rekurentní ischemie s potřebou urgentní revaskularizace) o 20 %. Léčba klopidogrelem zvyšovala efekt fibrinolýzy a kyseliny acetylsalicylové v obnovení průtoku infarktovou tepnou^{20/}. Významná data přinesla studie COMMIT/CCS-2, ve které bylo sledováno téměř 46 000 pacientů. Přidání klopidogrelu (75 mg/d, bez loading dose) k standardní medikaci kyselinou acetylsalicylovou vedlo k 9% snížení relativního rizika smrti, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody. Relativní riziko smrti se snížilo o 7 %^{21/}.

Duální antitrombotická léčba je na základě výsledků klinických studií doporučenou kombinací u pacientů s akutním koronárním syndromem bez elevací segmentů ST^{7/} a u těch podstupujících z indikace akutního koronárního syndromu PCI^{22/}. Výsledky studií budou jistě důvodem akceptace této léčby pro standardní doporučení u všech nemocných s akutním koronárním syndromem s elevacemi ST nebo novou raménkovou blokádou.

Primární a sekundární prevence. Studie CHARISMA^{23/} testovala hypotézu účinnosti duální antitrombotické léčby - klopidogrel a kyselina acetylsalicylová - u nemocných s vysokým rizikem aterotrombotické příhody. Sledováno bylo 15 603 pacientů s manifestní cerebrovaskulární koronární nemocí nebo symptomatickou chorobou periferních tepen a pacienti s vysoce rizikovým profilem pro vznik aterotrombotické příhody. Primárním cílovým ukazatelem byl výskyt infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a kardiovaskulární úmrtí včetně hemoragické smrti. Výskyt tohoto endpointu byl 7,3 % ve skupině léčené kyselinou acetylsalicylovou a 6,8 % ve skupině léčené kyselinou acetylsalicylovou a klopidogrelem (p=0.22). Léčba klopidogrelem s kyselinou acetylsalicylovou ve srovnání s léčbou pouze kyselinou acetylsalicylovou nesnižovala ani samostatné riziko uvedeného příhod. Duální antitrombotická léčba byla příčinou zvýšeného výskytu středně významného krvácení. Analýzou separátně souboru pacientů s primární a sekundární prevencí se zjistilo, že kombinovaná antitrombotická léčba nepřinesla benefit pacientům s primární prevencí kardiovaskulárních příhod. Optimální nasyčovací dávkou klopidogrelu je u nemocných s akutním infarktem myokardu s elevacemi ST, kteří

podstupují primární PCI, dávka 600 mg ihned po stanovení diagnózy. Optimální délkou léčby klopidogrelem u pacientů s akutním koronárním syndromem (s i bez PCI) je 12 měsíců. U pacientů po elektivní implantaci (bare metal) stentu musí být klopidogrel podáván nejméně 1 měsíc. Optimální délkou léčby je i po elektivní implantaci intrakoronárního stentu 1 rok^{22/}.

Klopidogrel po implantaci lékových stentů. Doporučení Evropské kardiologické společnosti pro provádění PCI^{22/} uvádějí doslova: „Po implantaci lékového stentu by měl být klopidogrel podáván po dobu nejméně 6-12 měsíců, aby se předešlo pozdní trombóze stentu.“ Nedávno zveřejněné výsledky studie „LATE-BASKET“ (ACC 2006) ukázaly varující téměř 5% riziko velmi pozdní trombózy lékového stentu (mezi 7.-18. měsícem po jeho implantaci). Jsou popsány kasuistiky, kdy nemocný s lékovým stentem dostal rozsáhlý infarkt myokardu několik dní poté, co přestal užívat klopidogrel a to i pokud jej předtím užíval nepřetržitě rok od implantace. Ve světle nových faktů zorganizovala v listopadu 2006 instituce pro kontrolu léků v USA – Food and Drug Administration panel expertů (Circulatory System Devices Advisory Panel), zabývající se problematikou lékových stentů^{24/}. S ohledem na data o výskytu pozdní trombózy lékových stentů doporučila léčbu klopidogrelem nejméně 12 měsíců u pacientů s nízkým rizikem krvácení. I když přímý důkaz pro nutnost podávání klopidogrelu déle než 6-12 měsíců u implantaci lékového stentu podán zatím nebyl, řada předních kardiologů považuje v této indikaci (lékové stenty) za vhodné podávat klopidogrel až po dobu 2 let nebo dokonce doživotně.

Inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa

V léčbě kardiiovaskulárních nemocí jsou zavedeny 3 typy antagonistů GP IIb/IIIa: monoklonální protilátka (*abciximab*), cyklický heptapeptid (*eptifibatid*) a malé molekuly peptidomimetika (*tirofiban* – nonpeptidický derivát tyrozinu). *Abciximab* je Fab fragment monoklonální protilátky proti receptoru, genovým inženýrstvím byl humanizován s cílem snížit imunogenost. Jeho vazba na receptor je permanentní, ireverzibilní. *Eptifibatid* a *tirofiban* jsou inhibitory kompetitivní, což pro praxi znamená, že po přerušení aplikace léků se obnoví normální schopnost agregace trombocytů přibližně po 4 hodinách. Dávku *eptifibatidu* a *tirofibanu* je nutno redukovat při renálním selhání.

Perkutánní koronární intervence. Inhibitory GP IIb/IIIa byly v souvislosti s PCI testovány řadou klinických studií a u širokého spektra pacientů – se stabilní koronární nemocí i s akutními koronárními syndromy. Inhibitory GP IIb/IIIa snižují výskyt ischemických komplikací v průběhu a po PCI. Kromě periprocedurálního infarktu myokardu snižují i mortalitu. Z léčby GP IIb/IIIa při PCI významně profitují pacienti s diabetes mellitus.

Přínos inhibitorů GPIIb/IIIa u pacientů s *NSTE akutním koronárním syndromem* a invazivním léčebným postupem byl dokumentován mnoha klinickými studiemi. Experti Evropské kardiologické společnosti doporučují léčbu kterýmkoliv ze tří inhibitorů GP IIb/IIIa u pacientů s *NSTE akutním koronárním syndromem* a vysokým rizikem trombotických komplikací, kteří podstupují časnou PCI^{22/}.

Perkutánní koronární intervence pro stabilní koronární nemoc. V indikaci elektivní PCI u pacientů se stabilní koronární nemocí nepřinesly inhibitory GP IIb/IIIa pro pacienty žádný profit ve snížení ischemického rizika, a to ani u populace paci-

entů s diabetes mellitus^{25,26/}. Aplikují se v případě komplikací jako tzv. bailout terapie, kdykoliv to periprocedurální riziko vyžaduje (nestabilní léze), při proceduře komplikující uzavěření tepny, přítomnosti trombu, fenomen no-resp. slow-reflow.

Závěr

Lidský i ekonomický dopad kardiiovaskulárních ischemických příhod vede k extenzivnímu výzkumu léčby atherotrombózou podmíněných nemocí. Protidestičková léčba je úspěšnou léčebnou strategií těchto nemocí.

Literatura

1. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000; 101: 1206 – 1218.
2. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: results of a Veterans Administration Cooperative Society. *N Engl J Med* 1983; 309: 396–403.
3. Cairns JA, Gent M, Singer J, et al. Aspirin, sulphinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985; 313: 1369–75.
4. Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105–11.
5. Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden (RISC). Aspirin (75 mg/day) after an episode of unstable coronary artery disease: long-term effects on the risk of myocardial infarction, occurrence of severe angina and the need for revascularisation. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1587–93.
6. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; ii: 349-360.
7. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, De Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809–1840.
8. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24(1): 28 - 66.
9. 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.
10. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 313-6.
11. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129-35.
12. The Medical Research Council's General Practice Research Framework Thrombosis Prevention Trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention

- of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; 351: 233-41.
13. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
 14. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89-95.
 15. Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001; 85: 265-71.
 16. CAPRIE steering committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *The Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
 17. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Investigators FT. 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 Aug 8; 102(6): 624-9.
 18. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Nov 20; 288(19): 2411-20.
 19. Clopidogrel 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.
 20. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005 Mar 24; 352(12): 1179-89.
 21. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2005; 366: 1622-1632.
 22. Silber S, Albertsson P, Fernandez-Aviles F, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzylo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. (2005) Guidelines for percutaneous coronary interventions: the task force for percutaneous coronary interventions of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-847.
 23. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med* 2006; 354(16): 1706-17.
 24. Food and Drug Administration. Circulatory System Devices Advisory Panel transcript for December 8, 2006, meeting. (Accessed February 15, 2007, at <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/transcripts/2006-4253t2.rtf>).
 25. Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dirschinger J, Dotzer F, ten Berg JM, Neumann FJ, Bollwein H, Volmer C, Gawaz M, Berger PB, Schömig A; Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment Study Investigators. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med*. 2004 Jan 15; 350(3): 232-8.
 26. Mehilli J, Kastrati A, Schühlen H, Dibra A, Dotzer F, von Beckerath N, Bollwein H, Pache J, Dirschinger J, Berger PP, Schömig A; the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Thrombotic Risk in Diabetics (ISAR-SWEET) Study Investigators. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation*. 2004; 110: 3627-3635.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv s podporou Nadace prof. Skarmitzla a distribuovány jako příloha Věstníku SÚKL a časopisu ČLK zdarma nebo na objednávku za uhrazení poštovného (100,- Kč).
Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospišilová, CSc.

Redakční rada: Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; PharmDr. M. Beneš, SÚKL; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FNKV; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; RNDr. J. Kramlová, lékárna FN Motol; MUDr. J. Lyrer, Sante; MUDr. B. Seifert, praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; MUDr. M. Jirásková, CSc., VFN; Doc. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 52.000 výtisků

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).



ISSN 1211 - 0647
MK ČR E 7101