

Moderné trendy v antiagregačnej liečbe pacientov s diabetes mellitus

Modern trends in antiplatelet therapy in patients with diabetes mellitus

Matej Samoš¹, Tomáš Bolek¹, Ingrid Škorňová², Ján Staško², Peter Galajda¹, Marián Mokáň¹

¹I. interná klinika Jesseniovej LF UK a UNM, Martin

²Národné centrum trombózy a hemostázy, Klinika hematológie a transfuziológie Jesseniovej LF UK, Martin

✉ doc. MUDr. Matej Samoš, PhD. | matej.samos@gmail.com | www.unm.sk

Doručené do redakcie 16. 4. 2019

Prijaté po recenzii 30. 4. 2019

Abstrakt

Diabetes mellitus 2 typu (DM2T) je nezávislým rizikovým faktorom koronárnej aterosklerózy a akútnych koronárnych syndrómov (AKS). Protidoštičková (antiagregačná) liečba tvorí v súčasnosti základ farmakologickej liečby AKS, ako aj základ farmakologickej prevencie budúcich ischemických príhod u pacientov so stabilnou koronárnou chorobou srdca, vrátane pacientov podstupujúcich elektívne perkutánne intervencie (PCI). Viaceré práce však poukázali na možné zlyhanie tejto liečby, ktoré je priamo asociované s DM2T. Uvedená skutočnosť viedla k zavedeniu nových, potentných antagonistov ADP-receptorov do klinickej praxe, ktoré rozšírili možnosti protidoštičkovej liečby u pacientov s DM2T a AKS (prasugrel, tikagrelor a kangrelor), či u pacientov s DM2T podstupujúcich elektívne PCI (kangrelor). Táto práca sumarizuje moderné trendy protidoštičkovej liečby u pacientov s DM2T.

Kľúčové slová: akútny koronárny syndróm – diabetes mellitus 2. typu – perkutánna koronárna intervencia – protidoštičková liečba

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is an independent risk factor of coronary atherosclerosis, including acute coronary syndromes (ACS). Antiplatelet (antiaggregant) therapy forms currently the basis of pharmacological treatment of ACS, and also the basis of pharmacological prevention of future ischemic events in patients with stable coronary artery disease, including those undergoing elective percutaneous coronary interventions (PCI). However, there are several reports pointing on a possible failure of this therapy which could be directly associated with T2DM. In fact, these observations lead to the introduction of novel potent ADP receptor blockers which enriched the possibilities of antiplatelet therapies in patients with T2DM and ACS (prasugrel, ticagrelor and cangrelor); and also in those undergoing elective PCI (cangrelor). This paper summarizes the modern antiplatelet strategies in patients with T2DM.

Key words: acute coronary syndrome – antiplatelet therapy – percutaneous coronary intervention – type 2 diabetes mellitus

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je nezávislým klasickým rizikovým faktorom (nielen) koronárnej aterosklerózy a akútnych koronárnych syndrómov (AKS). Protidoštičková (antiagregačná) liečba tvorí v súčasnosti základ farmakologickej liečby AKS, ako aj základ farmakologickej prevencie budúcich ischemických príhod u pacientov so stabilnou koronárnou chorobou srdca, vrátane pacientov podstupujúcich elektívne perkutánne intervencie (Percutaneous Coronary Intervention – PCI). DM2T je však spojený s rezistenciou na liečbu niektorými proti-

doštičkovými liekmi, najmä s rezistenciou na klopidogrel [1,2]. Uvedená skutočnosť môže sťažovať klinické rozhodnutia o vhodnej protidoštičkovej liečbe u jedincov s DM2T. Táto práca poskytuje prehľad moderných trendov v protidoštičkovej liečbe u pacientov s DM2T.

Diabetes mellitus a fenomén rezistencie na protidoštičkovú liečbu

Angiolillo et al 2009 a 2005 [3,4] skúmali funkciu trombocytov u pacientov s DM a bez DM liečených klopidogrelom po podaní nasýcovacej dávky a pri užívaní chronickej

liečby. Po podaní nasýcovacej dávky bola zistená signifikantne vyššia agregabilita trombocytov po stimulácii ADP (adenozindifosfátu/Adenosine Diphosphate) v skupine pacientov s DM. Pri rozdelení pacientov na nonrespondérov, slabých respondérov a dobrých respondérov bol zistený signifikantne vyšší počet nonrespondérov v skupine pacientov s DM. Viac ako 50% reaktivita trombocytov pri liečbe klopidogrelom bola asociovaná s vyšším rizikom vzniku ischemických príhod po perkutánnej koronárnej intervencii (Percutaneous Coronary Interventions – PCI). Erlinge et al 2008 [2] skúmali prevalenciu a mechanizmus nedostatočnej odpovede na klopidogrel u pacientov s DM a nediabetických pacientov. Výsledky tejto štúdie ukázali signifikantne vyšší výskyt nedostatočnej odpovede doštičiek v skupine pacientov liečených klopidogrelom v porovnaní s prasugrelom. Pacienti s DM boli častejšie zastúpení v skupine s nedostatočnou odpoveďou trombocytov, pričom nedostatočná odpoveď pacientov s DM bola viazaná na podanie klopidogrelu. Pri porovnaní s nediabetickými pacientmi mali pacienti s DM signifikantne nižšie koncentrácie aktívneho metabolitu klopidogrelu meraného 2 hod po podaní nasýcovacej dávky ($p < 0,01$) a 29. deň užívania udržiavacej dávky ($p < 0,01$). Je zaujímavé, že v tejto štúdii trombocyty pacientov s DM a nedostatočnou antiagregačnou odpoveďou po podaní klopidogrelu reagovali dobre na ex vivo podanie aktívneho metabolitu klopidogrelu, čo naznačuje nízky podiel rezistencie na úrovni samotného P2Y₁₂ ADP-receptora trombocytov u pacientov s DM a podporuje potenciálnu interakciu DM s farmakokinetickými procesmi metabolizmu klopidogrelu.

DM2T bol tiež v niektorých prácach asociovaný s poruchou odpovede na podanie kyseliny acetylsalicylovej (aspirínu), s tzv. aspirínovou rezistenciou. Eskandarian et al 2017 [5] v deskriptívne – analytickej štúdii u pacientov s DM2T preukázali, že až 18 % z vyšetrovaných pacientov neodpovedalo dostatočne na podanie aspirínu. Tasdemir et al 2014 zas v ďalšej prospektívnej štúdii u pacientov s DM2T užívajúcich aspirín v sekundárnej prevencii zistili, že až 41,9 % z týchto pacientov neodpovedalo dostatočne na liečbu aspirínom [6]. Presný mechanizmus a rizikové faktory tohto fenoménu nie sú doteraz uspokojivo objasnené. V prospektívnej štúdii Kaplon-Ciešlickej et al 2013 sledujúcej 171 pacientov s DM2T dlhodobo liečených aspirínom (v dávke 75 mg denne) autori identifikovali fajčenie, chronické srdcové zlyhávanie a subklinickú zápalovú reakciu ako faktory asociované s vysokou reaktivitou trombocytov na liečbu aspirínom [7]. Tiež nie je celkom jednoznačne objasnené, či aspirínová rezistencia u pacientov s DM2T spojená s vyšším rizikom ischemických príhod, nakoľko prítomnosť aspirínovej rezistencie v súbore pacientov so stabilnou koronárnou chorobou srdca po predchádzajúcom IM alebo s DM2T (celkovo bolo sledovaných 900 pacientov počas 3-ročného obdobia) nebola v štúdii Larsena et al 2017 [8] asociovaná s vyšším rizikom nežiaducich kardiovaskulárnych príhod. Poslednou nezodpovedanou otázkou ostáva ako efektívne ovplyvniť aspirínovú rezistenciu

u pacientov s DM2T. Touto otázkou sa zaoberala randomizovaná, prospektívna štúdia Bethela et al 2016 [9], pričom autori tejto štúdie preukázali, že liečba aspirínom v dávke 100 mg 2-krát denne znížila výskyt vysokej reaktivity trombocytov meranej metódou VerifyNow® efektívnejšie ako liečba aspirínom v dávkach 100 mg alebo 200 mg v 1-krát denne. Na základe uvedeného sa zdá, že na zníženie rizika vzniku aspirínovej rezistencie u pacientov s DM2T je účinnejšia stratégia navýšenia dennej dávky skrátením dávkovacieho intervalu, než stratégie navýšenia dávkovania v jednorazovej dennej dávke. Stále však chýba väčšia klinická štúdia potvrdzujúca túto hypotézu.

DM2T a protidoštičková liečba v primárnej a sekundárnej prevencii kardiovaskulárnych príhod

Problematiku podávania aspirínu v primárnej prevencii u pacientov s DM2T a vyšším rizikom kardiovaskulárnych príhod (avšak bez takejto príhody v anamnéze) overovala veľká randomizovaná, klinická štúdia ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) [10]. Do tejto štúdie bolo zahrnutých celkovo 15 480 jedincov s DM2T, ktorí boli randomizovaní na liečbu aspirínom (v dávke 100 mg denne) alebo k podaniu placeba. Primárnym cieľom štúdie bola prvá seriózna cievna príhoda (definovaná ako infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak alebo úmrtie v dôsledku cievneho ochorenia), primárnym bezpečnostným cieľom bol výskyt prvého závažného krvácania v období klinického sledovania. Počas priemerného času 7,4 roka klinického sledovania bol síce v tejto štúdii zaznamenaný signifikantne nižší výskyt ischemických príhod v skupine pacientov liečenej aspirínom (8,5 % verus 6 %; $p < 0,05$), zároveň bol však v skupine pacientov liečenej aspirínom zaznamenaný aj signifikantne vyšší výskyt závažného krvácania (4,1 % verus 3,2 %, $p < 0,01$). Absolútny benefit v zmysle prevencie budúcich cievnych príhod bol v tejto štúdii prevýšený zvýšeným rizikom krvácajúcich príhod. Výsledky tejto štúdie teda definitívne potvrdili skutočnosť, že liečba aspirínom v primárnej prevencii nepriňaša pacientom s DM2T celkový benefit. Toto korešponduje a podporuje ešte stále platné odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) z roku 2013 [11], na základe ktorých sa odporúča podávať protidoštičkovú liečbu pacientom s DM2T len v sekundárnej prevencii kardiovaskulárnych príhod. U pacientov s DM2T a recentným akútnym koronárnym syndrómom (AKS) alebo po recentnej PCI je odporúčané podávanie duálnej protidoštičkovej liečby pozostávajúcej z aspirínu a antagonistu ADP-receptorov.

DM2T a protidoštičková liečba pri AKS a PCI

Rezistencia na liečbu klopidogrelom je asociovaná s rizikom nežiaducich ischemických príhod, vrátane trombózy stentu po PCI [12]. Z uvedeného dôvodu je u jedincov s DM2T podstupujúcich PCI odporúčané preferovať nové antagonisty ADP-receptorov – prasugrel a tika-

grelor [13], u ktorých je veľmi nízke riziko zlyhania liečby vplyvom DM2T.

Prasugrel

Prasugrel je tretogeneračný tienopyridínový antagonistu ADP-receptorov, zavedený do klinickej praxe u pacientov s AKS a plánovanou PCI. Prasugrel v porovnaní s klopidogrelom vykazuje konzistentnejšiu inhibíciu ADP-sigálnej dráhy a má nižšiu intraindividuálnu variabilitu účinnosti. Štúdia TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel – Thrombolysis In Myocardial Infarction)[14] randomizovala 13 608 pacientov s AKS podstupujúcich PCI na liečbu klopidogrelom alebo prasugrelom v trvaní 6–15 mesiacov. 3 146 z týchto pacientov malo DM, 776 bolo pri prijatí liečených inzulínoterapiou. Primárny endpoint/cieľ bol v tejto štúdii signifikantne znížený liečbou prasugrelom tak v skupine pacientov bez DM (9,2 % verzus 10,6 %, $p < 0,05$), ako aj v skupine pacientov s DM (12,2 % verzus 17,0 %, $p < 0,001$). Benefit podania prasugrelom bol pozorovaný zhodne u pacientov liečených inzulínom (14,3 % verzus 22,2 %, $p < 0,01$), ako aj u pacientov s DM bez inzulínoterapie (11,5 % verzus 15,3 %, $p < 0,01$). Incidencia IM bola liečbou prasugrelom znížená o 18 % u jedincov bez DM ($p < 0,01$) a o 40 % u jedincov s DM ($p < 0,001$). Klinický benefit liečby prasugrelom bol väčší u pacientov s DM v porovnaní s nediabetickými pacientmi a dôležitým pozorovaním bola aj signifikantná redukcia trombózy stentu liečbou prasugrelom tak v celej sledovanej skupine (0,9 % verzus 2,0 %), ako aj u pacientov s DM (2,0 % verzus 3,5 %). V celej štúdii bol najväčší benefit liečby prasugrelom pozorovaný preferenčne v prípade pacientov s DM, u ktorých liečba prasugrelom významne znížila riziko vzniku ischemických príhod, vrátane rizika vzniku rekurentného infarktu myokardu a riziko vzniku trombózy stentu, a to bez zvýšenia rizika vzniku závažných krvácajúcich komplikácií.

Tikagrelor

Tikagrelor je perorálny priamy reverzibilný antagonistu ADP-receptorov, ktorý dosahuje vysokú mieru inhibície agregácie trombocytov v porovnaní s klopidogrelom u pacientov s AKS [15]. Tikagrelor bol skúšaný v štúdii PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) [16], ktorá porovnávala účinnosť tikagreloru a klopidogrelu v prevencii kardiovaskulárnych príhod u pacientov s AKS (celkovo bolo do tejto štúdie zahrnutých 18 624 pacientov). Výskyt primárneho endpointu/cieľa po 12 mesiacoch sledovania bol signifikantne nižší u pacientov liečených tikagrelom (10,2 % verzus 12,3 %, $p < 0,001$). V podskupine pacientov liečených PCI bol liečbou tikagrelom signifikantne znížený aj výskyt úmrtí kardiovaskulárnych príčin a trombózy stentu. Liečba tikagrelom nebola asociovaná so zvýšenou frekvenciou závažného krvácania. V skupine pacientov s DM tikagrelor znížil výskyt primárneho endpointu, mortalitu z akýchkoľvek príčin a výskyt trombózy stentu. Podobný benefit liečby tikagrelom

bol pozorovaný tak u pacientov s DM liečených inzulínom, ako aj u pacientov bez inzulínoterapie.

Porovnanie tikagreloru a prasugrelu

Priame randomizované porovnanie tikagreloru a prasugrelu [17] u diabetikov s koronárnou chorobou srdca dovedy neliečených antagonistom ADP-receptorov v štúdii OPTIMUS (Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus) 4 preukázalo trend k silnejšej inhibícii ADP-sigálnej dráhy u diabetikov liečených tikagrelom (rozdiel však nebol štatisticky významný). Uvedená skutočnosť teda poukazuje na fakt, že tikagrelor dosahuje u diabetikov minimálne porovnateľnú účinnosť ako prasugrel. Tento fakt potvrdila aj recentná metaanalýza 22 štúdií zahrňujúcich celkovo 35 004 pacientov [18], ktorá preukázala signifikantnú redukciu primárneho endpointu pozostávajúceho z úmrtí z kardiovaskulárnych príčin, infarktu myokardu a ischemickej cievnnej mozgovej príhody u diabetikov liečených tikagrelom oproti diabetikom liečených klopidogrelom; a to bez zvýšenia rizika krvácajúcich komplikácií. Uvedená metaanalýza ďalej preukázala signifikantne lepšiu inhibíciu trombocytov tikagrelom v porovnaní s klopidogrelom, a dokonca aj v porovnaní s prasugrelom. Vplyv liečby tikagrelom a prasugrelom na výskyt primárneho endpointu bol porovnateľný. Tikagrelor teda určite predstavuje ďalšiu účinnú alternatívu u diabetikov podstupujúcich PCI pre AKS, pričom liečba tikagrelom sa zdá byť bezpečná a prinajmenšom rovnako účinná ako liečba prasugrelom.

Kangrelor

Kangrelor je priamy parenterálny reverzibilný antagonistu ADP-receptorov, dosahujúci takmer okamžitú, silnú a konzistentnú inhibíciu ADP-sigálnej dráhy. Kangrelor bol len nedávno schválený pre klinické použitie u pacientov podstupujúcich PCI (vrátane pacientov podstupujúcich PCI pre AKS), ktorí nie sú predliečení perorálnym antagonistom ADP-receptorov [13]. Účinnosť kangreloru v tejto skupine pacientov bola potvrdená randomizovanou klinickou štúdiou CHAMPION PHOENIX [19], ktorá randomizovala 11 145 pacientov podstupujúcich urgentnú alebo elektívnu PCI bez predchádzajúcej liečby antagonistom ADP-receptorov k podaniu kangreloru alebo k podaniu nasýcovacej dávky klopidogrelu. Štúdia preukázala signifikantne nižší výskyt ischemických príhod v skupine pacientov liečenej kangrelom (4,7 % verzus 5,9 %; $p < 0,01$), vrátane nižšieho výskytu trombózy stentu (0,8 % verzus 1,4 %; $p = 0,01$), pričom nebol zaznamenaný signifikantný rozdiel vo výskyte nežiaducich krvácajúcich príhod. Subanalýza výsledkov liečby kangrelomom v podskupine pacientov s DM2T nebola publikovaná. Tento cieľ si dala recentne publikovaná metaanalýza [20] štúdií s kangrelomom (do ktorých bolo zahrnutých celkovo 5 031 pacientov s DM2T), ktorá preukázala, že liečba kangrelomom bola z hľadiska výskytu nežiaducich ischemických príhod v skupine pacientov s DM2T porovnateľná s liečbou klopidogrelom, pričom v skupine pacientov s DM2T liečenej kangrelomom bol zaznamenaný vyšší výskyt nevýznam-

ného krvácania. Autori tejto metaanalýzy upozornili na potrebu ďalšieho štúdia bezpečnostného profilu podania kangreloru u pacientov s DM2T. Tieto dáta však nateraz špeciálne neobmedzujú použitie kangreloru u pacientov s DM2T podstupujúcich PCI pre AKS, ktorí nie sú predliečení perorálnym antagonistom ADP-receptorov [13].

Protidoštičková liečba u pacientov s DM2T podstupujúcich elektívne PCI

Problematickou otázkou ostáva stratégia protidoštičkovej liečby u pacientov s DM2T podstupujúcich elektívne PCI. U týchto pacientov by mala byť stále použitá liečba klopidogrelom (napriek riziku zlyhania tejto liečby), nakoľko nové antagonisty ADP-receptorov sú v súčasnosti odporúčané len pre pacientov podstupujúcich PCI pre AKS [13]. Ako už bolo spomenuté, v súčasnosti sú už dostupné dáta z randomizovanej štúdie [17] a metaanalýzy [18] o pomerne dobrej účinnosti tikagreloru u pacientov s DM2T, tieto však zatiaľ nevedia k zmene súčasne platných odporúčaní. V prípade dokázanej nedostatočnej účinnosti liečby klopidogrelom u pacienta s DM2T podstupujúceho PCI by však liečba novým antagonistom ADP-receptorov (v off label indikácii) bola zrejme na základe doteraz dostupných údajov obhájiteľná [21]. Alternatívou ostáva liečba kangrelorom, táto je však vyhradená jedincom, ktorí ešte nie sú liečení iným antagonistom ADP-receptorov, a ako už bolo spomenuté, existujú určité obavy o bezpečnosti tejto liečby z hľadiska rizika krvávacích komplikácií [20]. Optimalizácia protidoštičkovej liečby u pacientov s DM2T podstupujúcich elektívne PCI teda nateraz ostáva otvorená pre ďalší výskum.

Záver

Diabetes mellitus 2. typu je asociovaný s rezistenciou na klopidogrel a aspirín, pričom účinnosť nových antagonistov ADP-receptorov sa zdá byť u pacientov s DM2T dostatočná. Protidoštičková liečba podávaná v primárnej prevencii neprináša pacientom s DM2T očakávaný benefit, preto je táto v súčasnosti odporúčaná len v sekundárnej prevencii. Nové antagonisty ADP-receptorov – prasugrel a tikagrelor – rozšírili možnosti protidoštičkovej liečby pacientov s DM2T podstupujúcich PCI pre AKS, pričom tieto preparáty by mali byť v uvedenej indikácii u jedincov s DM2T preferované. Problematickou otázkou ostáva stratégia protidoštičkovej liečby u pacientov s DM2T podstupujúcich elektívne PCI; optimalizácia tejto liečby nateraz ostáva otvorená pre ďalší výskum.

Práca bola podporená grantom APVV 16–0020. Autori článku nemajú konflikt záujmu.

Literatúra

1. Samoš M, Fedor M, Kovář F et al. Type 2 Diabetes and ADP Receptor Blocker Therapy. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 6760710. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/6760710>>.

2. Erlinge D, Varenhorst C, Braun OO et al. Patients with poor responsiveness to thienopyridine treatment or with diabetes have lower levels of circulating active metabolite, but their platelets respond normally to active metabolite added ex vivo. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(24): 1968–1977. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.068>>.

3. Angiolillo DJ, Capranzano P, Desai B et al. Impact of P2Y₁₂ inhibitory effects induced by clopidogrel on platelet procoagulant activity in type 2 diabetes mellitus patients. *Thromb Res* 2009; 124(3): 318–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2008.10.001>>.

4. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes* 2005; 54(8): 2430–2435.

5. Eskandarian R, Razavi M, Fattah A, Ghods K, Forozeshfard M. Prevalence of aspirin resistance in patients with type II diabetes: a descriptive-analytical study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2017; 55(6): 493–497. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5414/CP202637>>.

6. Tasdemir E, Topas T, Demir C, Esen R, Atmaca M. Aspirin resistance in patients with type II diabetes mellitus. *Ups J Med Sci* 2014; 119(1): 25–31. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/03009734.2013.861549>>.

7. Kapłon-Cieślicka A, Rosiak M, Postuła M, Serafin A, Kondracka A, Popolski G, Filipiak KJ. Predictors of high platelet reactivity during aspirin treatment in patients with type 2 diabetes. *Kardiol Pol* 2013; 71(9): 893–902. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5603/KP.2013.0055>>.

8. Larsen SB, Grove EL, Neergaard-Petersen S et al. Reduced Antiplatelet Effect of Aspirin Does Not Predict Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(8): pii: e006050. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.117.006050>>.

9. Bethel MA, Harrison P, Sourij H et al. Randomized controlled trial comparing impact on platelet reactivity of twice-daily with once-daily aspirin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2016; 33(2): 224–230. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.12828>>.

10. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K et al. [ASCEND Study Collaborative Group]. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379(16): 1529–1539. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1804988>>.

11. Rydén L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34(39): 3035–3087. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs108>>.

12. Samoš M, Šimonová R, Kovář F, Duraj L et al. Clopidogrel resistance in diabetic patient with acute myocardial infarction due to stent thrombosis. *Am J Emerg Med* 2014; 32(5): 461–465. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2014.01.006>>.

13. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39(3): 213–260. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>>.

14. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. [TRITON-TIMI 38 Investigators]. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357(20): 2001–2015. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>>.

15. Samoš M, Fedor M, Kovář F et al. Ticagrelor: a safe and effective approach for overcoming clopidogrel resistance in patients with stent thrombosis? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016; 27(2): 117–120. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MBC.0000000000000406>>.

16. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361(11): 1045–1057. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>>.

17. Franchi F, Rollini F, Aggarwal N et al. Pharmacodynamic Comparison of Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The OPTIMUS (Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus)-4 Study. *Circulation* 2016; 134(11): 780–792. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023402>>.
18. Tan Q, Jiang X, Huang S et al. The clinical efficacy and safety evaluation of ticagrelor for acute coronary syndrome in general ACS patients and diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12(5): e0177872. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0177872>>.
19. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW et al. [CHAMPION PHOENIX Investigators]. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013; 368(14): 1303–1313. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1300815>>.
20. Lu H, Guan W, Zhou Y et al. Cangrelor or Clopidogrel in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Ther* 2019; Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-019-0593-7>>.
21. Samoš M, Bolek T, Kovář F et al. Diabetes mellitus a rezistencia na liečbu antagonistami ADP receptorov: význam, možnosti detekcie a terapeutického ovplyvnenia. *AtheroRev* 2018; 3(1): 34–39.