

Indikace antitrombotické terapie v sekundární prevenci ischemické CMP

MUDr. Hana Magerová, Ph.D.

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Článek navazuje na předchozí sdělení tématu tohoto čísla časopisu o ischemických cévních mozkových příhodách (iCMP). Podává přehled o antiagregačních a antikoagulačních lécích, které jsou základem sekundární prevence iCMP. Zaměřuje se na specifika i nežádoucí účinky jednotlivých léků, na výběr vhodné terapie s ohledem na etiologii iCMP a zmiňuje i některé méně časté klinické situace.

Klíčová slova: antiagregace, antikoagulace, ischemická cévní mozková příhoda

Indications of antithrombotic therapy for secondary stroke prevention

This article is related to previous articles in this issue discussing ischemic stroke. It provides an overview of antiplatelet and anticoagulation therapy that is a crucial part of stroke secondary prevention. The article focuses on specifics and side-effects of each single medication, on choosing appropriate therapy according to the stroke etiology and it also mentions some less common clinical situations.

Key words: antiplatelet therapy, anticoagulation, ischemic stroke

Úvod

Antitrombotická terapie je základem sekundární prevence ischemické cévní mozkové příhody (iCMP). S výjimkou pacientů s absolutní kontraindikací je indikována celoživotně u všech pacientů po proběhlé iCMP i tranzitorní ischemické atace (TIA). Zahrnuje terapii antiagregační a antikoagulační.

Antiagregační terapie

Antiagregační (protidestičková) terapie inhibuje shlukování trombocytů. Lze říci, že je indikována u všech stavů, které nevyžadují terapii antikoagulační (tabulka 1). Snižuje riziko recidivy iCMP až o 20 %. Dle platných doporučení (AHA/ASA 2014, ESO 2009) jsou pro sekundární prevenci iCMP indikovány kyselina acetylsalicylová (ASA), clopidogrel a fixní kombinace ASA a retardované formy dipyridamolu.

Volba antiagregační terapie

Nejrozšířenějším a cenově nej dostupnějším antiagregačním lékem je ASA. Sekundární prevence ASA snižuje riziko rozvoje CMP (ischemické i hemoragické) o 15 %. Doporučená denní dávka ASA je 50–325 mg (Kernan et al., 2014), při vyšších dávkách výrazně vzrůstá riziko krvácivých komplikací, zejména v oblasti gastrointestinálního traktu. Účinnost ASA zůstává při dávkách 50–1500 mg nezměněna. V ČR se vzhledem k dostup-

nosti stomiligramových tablet standardně užívá v dávce 100 mg jednou denně.

Clopidogrel je v porovnání s ASA účinnější v prevenci všech kardiovaskulárních příhod (CAPRIE Steering Committee, 1996), v prevenci CMP jeho větší účinnost prokázána nebyla, není však dostatek studií zabývajících se touto problematikou. U určitých skupin pacientů, jako jsou pacienti s aterosklerotickým postižením či s anamnézou hypertenze, se zdá být efektivnější než ASA (Sacco et al., 2008). Je rovněž spojen s nižším rizikem výskytu gastrointestinálního a pravděpodobně i intracerebrálního krvácení (CAPRIE Steering Committee, 1996).

Nejlepších výsledků v porovnání s ASA dosáhla fixní kombinace 50 mg ASA a retardované formy **dipyridamolu**, přestože dostupná data (studie ESPS-2, ESPRIT) jsou limitována metodickými nedostatky studií. Nevýhodou léku je horší tolerance léčby pro výskyt cefaleje a gastrointestinálních obtíží, v ČR je navíc dlouhodobě nedostupný z důvodu stažení z trhu pro malou výši úhrady.

U ostatních antiagregačních léků nebyl prokázán lepší profil v porovnání s ASA. Nejslibněji se jevil **ticagrelor**, nicméně studie SOCRATES neprokázala jeho větší efektivitu v porovnání s ASA v redukci rizika CMP, infarktu myokardu či smrti (Johnston et al., 2016), byl zde však trend k nižšímu výskytu iCMP.

Užívání ticagreloru bylo spojeno s vyšším rizikem nežádoucího krvácení a dušnosti než při terapii ASA. Ve výjimečných případech, jako je například přítomnost alergie na ASA a současně rezistence na clopidogrel, může být ticagrelor variantou k doporučeným antiagregačním lékům. Pro sekundární prevenci iCMP je nutné schválení jeho úhrady pojišťovnou.

Rovněž pouze ve výjimečných případech je možné přistoupit k terapii **ticlopidinem**. Ticlopidin je potenciálně více účinný než ASA (Hass et al., 1989), velkou limitací léčby jsou jeho velmi závažné nežádoucí účinky, zejména život ohrožující útlumy krvetvorby. V případě jeho užívání jsou proto nutné pravidelné kontroly krevního obrazu.

Prasugrel není doporučován pro vysoké riziko krvácení (Wiviott et al., 2007).

Rezistence na antiagregační terapii

Rezistence (neúčinnost) je diskutovaná zejména v případě clopidogrelu. Clopidogrel je proléčivo, které je až v organizmu biotransformováno pomocí enzymů cytochromu P450 (zejména pomocí enzymu CYP2C19) na aktivní metabolit. Enzymy cytochromu P450 se vyznačují výraznou genetickou variabilitou, která způsobuje, že u části pacientů nemusí k přeměně na účinný metabolit dojít, nebo ho vznikne nedostatečné množství.

V ČR má okolo 20–30 % populace sníženou funkci CYP2C19 a u asi 3 % populace se vyskytuje úplný deficit tohoto enzymu. Proto je vhodné před zahájením terapie clopidogrelem provést farmakogenetické vyšetření, které odhalí pacienty s nejčastějšími genetickými variantami enzymu CYP2C19 a zabráni tak nasazení clopidogrelu pacientům, u kterých nebude dostatečně účinný (Mega et al., 2010).

Přeměna clopidogrelu pomocí enzymu CYP2C19 je klinicky důležitá i z důvodu lékových interakcí, a to zejména při současně užívaných gastroprotektivech. Nejčastěji užívaný inhibitor protonové pumpy omeprazol je rovněž metabolizován enzymem CYP2C19 a snižuje tak účinnost clopidogrelu. Proto při podávání gastroprotektiv současně s clopidogrelem je nutné volit vždy jiný lék než omeprazol – nejčastěji pantoprazol.

Rezistence se ale vyskytuje i v případě ASA. Její přesné zastoupení v populaci není vzhledem k nejednotnosti a limitacím agregometrických vyšetřovacích metod známo, v jednotlivých studiích se významně liší a pohybuje se mezi jednotkami až desítkami procent. Z důvodů nejednotnosti a omezené spolehlivosti agregometrických vyšetření se rovněž nedoporučuje rutinní agregometrické testování účinnosti léčby. Farmakogenetické testy pro stanovení rezistence k ASA nejsou dostupné.

Pokud dojde ke vzniku iCMP při terapii antiagregačním lékem, jedná se o selhání tohoto léku, neboli klinickou rezistenci. Přestože pro to neexistují jednoznačná doporučení, je obvyklou praxí výměna tohoto léku za jiné antiagregancium.

Duální antiagregační terapie ASA a clopidogrel

Dlouhodobé podávání duální antiagregační terapie (DAPT) všem pacientům po prodělané iCMP není pro dvojnásobně vyšší riziko krvácivých komplikací v porovnání s monoterapií (Diener et al., 2004) indikováno. V některých situacích je ale DAPT indikována v prvních 90 dnech po iCMP, kdy je riziko recidivy příhody nejvyšší.

Recentní studie CHANCE a POINT prokázaly až 30 % snížení rizika recidivy iCMP, pokud se zahájí podávání DAPT do

24 hodin od vzniku TIA či malého iktu (minor stroke). V této terapii se doporučuje pokračovat po dobu 21 (Kernan et al., 2014) až 90 dnů (Wang et al., 2013; Johnston et al., 2018), poté přejít na monoterapii ASA nebo clopidogrelem. Malý iktus byl ve studii CHANCE i POINT definován jako iktus s klinickým nález odpovídajícím tří a méně bodům ve škále NIHSS. Zde je nicméně nutné upozornit, že zejména ve vertebrobasilárním povodí nemusí NIHSS skóre odpovídat velikosti ischemie a je vždy nutné před zahájením terapie DAPT vzít v úvahu velikost ischemického ložiska, stejně jako další MRI nálezy (zejména přítomnost depozit hemosiderinu, tzv. microbleeds, na MRI mozku či významné leukoaraiózy), které jsou rizikové stran intracerebrálního krvácení.

Tříměsíční DAPT je rovněž indikována při symptomatických stenózách intrakraniálních tepen, zejména pokud je zúžení lumen tepny o 70 a více procent (Chimowitz et al., 2011; Kernan et al., 2014).

DAPT na přechodnou dobu nasazujeme i po implantaci stentu nebo uzávěru patentního foramen ovale (PFO), délka terapie je obvykle jeden až tři měsíce, nicméně délku léčby vždy cíleně upravujeme podle specifikace výrobce použitého instrumentária.

Antikoagulační terapie

Antikoagulační terapie inhibuje plazmatickou koagulační kaskádu. Její nejčastější indikací je obecně kardioembolizační iCMP. Nejčastěji jde o nevalvulární fibrilaci síní (FiS), indikována je ale i při prokázaném trombu v levé síni nebo komoře, při mechanické chlopenní náhradě, revmatickém postižení mitrální chlopně, recidivující iCMP při systémových trombofiliích a hyperkoagulačních stavech či antifosfolipidovém syndromu (Kernan et al., 2014). Antikoagulační terapie je obvykle rovněž upřednostňována při extrakraniálních disekcích karotických a vertebrálních tepen, přestože zde není dostatek důkazů o její větší efektivitě v porovnání s antiagregační terapií (tabulka).

Volba antikoagulační terapie

V ČR je stále nejužívanějším antikoagulačním lékem antagonistu vitaminu K warfarin. Warfarin je vždy lékem volby

při přítomnosti intrakardiálního trombu, při mechanické chlopni či revmatickém postižení mitrální chlopně. Při indikaci antikoagulační terapie z důvodu nevalvulární FiS jsou již k dispozici nová perorální antikoagulantia (NOAK) s prokázanou vyšší účinností i bezpečností. Dle metaanalýzy studií RE-LY, ARISTOTLE a ROCKET AF, která zahrnovala téměř 15 000 pacientů po proběhlé iCMP, snižují NOAK v porovnání s warfarinem riziko CMP a systémové embolizace o 14 %, zároveň jsou spojeny s menší incidencí závažného krvácení a to zejména z důvodu poklesu rizika intrakraniálního krvácení o téměř 54 % (Ntaios et al., 2012). Nejlepší profil účinku a bezpečnosti mají apixaban (Granger et al., 2011) a dabigatran (Connolly et al., 2009).

V ČR, na rozdíl od Slovenska, zatím nelze NOAK použít jako léky první volby v sekundární prevenci iCMP. Dle úhradové vyhlášky VZP jsou ale mimo jiné indikovány při vzniku ischemické či hemoragické CMP během terapie warfarinem, u pacientů po iCMP s vysokým rizikem krvácení, jako jsou AV malformace a kavernomy, při nepříznivé farmakogenetice warfarinu (3–4 variantní alely při farmakogenetickém vyšetření indikovaném během hospitalizace pacientům iktových center), nebo při opakovaném záchytu (2 ze 6 měření) hodnot INR mimo cílové rozmezí při léčbě warfarinem.

Antikoagulační terapie u renálního selhání

Renální selhání zvyšuje riziko iCMP i krvácivých příhod. U pacientů s FiS a současným renálním selháním s nutností dialýzy je riziko vzniku CMP až pětikrát vyšší než je tomu v populaci bez chronického onemocnění ledvin.

Všechna NOAK jsou částečně eliminována ledvinami. Ledvinami vylučovaný podíl se pohybuje od 27 % v případě apixabanu po 80 % u dabigatranu. U těžké renální insuficience jsou proto NOAK kontraindikována a je nutné je nahradit warfarinem. Dabigatran lze podávat u pacientů s clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, apixaban při clearance kreatininu ≥ 15 ml/min, u obou je nutné při určitém stupni poškození renálních funkcí zvážit nutnost redukce dávky dle doporučení SPC.

Tab. Volba antitrombotické terapie dle příčiny iCMP

Terapie	Poznámka
Antiagregační terapie (monoterapie ASA nebo clopidogrel)	
Proběhlá iCMP/TIA nekardioembolizační etiologie není-li indikována DAPT či antikoagulace (viz níže)	
DAPT ASA + clopidogrel	
Prvních 90 dnů po iCMP	Doporučena při stenóze intrakraniální tepny $\geq 70\%$, TIA, minor stroke
Cave riziko hemoragické infarkce při velkých ischemiích	
Současný akutní koronární syndrom	
Stent	3–12 měsíců po implantaci (dle lokalizace a typu stentu)
Uzávěr PFO	3 měsíce po uzavěru
Antikoagulace	
Nevalvulární FiS	Warfarin / NOAK
Echograficky verifikovaný trombus v levé síní nebo komoře	Pouze warfarin
Minimálně po dobu 3 měsíců	
Mechanická chlopeň	Pouze warfarin
Revmatické postižení mitrální chlopně	Pouze warfarin
Recidivující iCMP při systémových trombofiliích a hyperkoagulačních stavech s nejasným zdrojem embolizace	Po první iCMP/TIA dle ostatních nálezů
Antifosfolipidový syndrom (APS)	Splnění kritérií APS, ne pouze nález protilátek
Zvážení benefitu/rizika krvácivých komplikací	
Antikoagulace + antiagregace	
FiS + symptomatická ischemická choroba srdeční (zejména akutní koronární syndrom)	
FiS + lékový stent	Nebyl prokázán benefit triple terapie nad duální terapií (antikoagulace + ASA/ clopidogrel)
Biologická chlopeň + selhání antiagregační terapie	Warfarin + ASA
Mechanická chlopeň + selhání antikoagulační terapie	Warfarin + ASA
Nedostatek důkazů antikoagulace x antiagregace	
Dilatační kardiomyopatie (EF LK $\leq 35\%$)	Preferována antikoagulační terapie
Hypertrofická kardiomyopatie	
Extrakraniální disekce a. carotis nebo a. vertebralis	Terapie minimálně po dobu 3–6 měsíců
Při recidivě iCMP stenting	
Pravo-levý zkrat	Zvážení uzavěru PFO zejména při současném aneurysmatu septa síní, velkém zkratu
Při současné hluboké žilní trombóze vždy antikoagulační terapie s úvahou o uzavření zkratu	
FiS u renální insuficience	Při těžkém renálním selhání a u dialyzovaných z antikoagulačními možný pouze warfarin, většinou preferována antiagregační terapie

Neexistují randomizované studie stran účinnosti a bezpečnosti antikoagulační léčby u dialyzovaných pacientů. Údaje z národních registrů přinesly rozporuplné výsledky. Nejednotná jsou i doporučení jednotlivých odborných společností. V praxi je vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení u těchto pacientů často volena antiagregační terapie ASA.

Antikoagulační terapie u rizikových pacientů

Častým důvodem nenasazení antikoagulační terapie u pacientů s FiS je obava z krvácivých komplikací. Faktory rizikové pro vznik krvácení se však ve velké míře překrývají s faktory rizikovými pro tromboembolické příhody, a proto právě tito pacienti patří mezi nejrizikovější pro rozvoj iCMP. Dle údajů ze švédského registru zahrnujícího více

než 180 000 pacientů s FiS (Friberg et al., 2012) dosahují pacienti s nejvyšším HAS-BLED skóre při terapii warfarinem ročního rizika 2 % pro intrakraniálního krvácení a 8 % pro všechny krvácivé komplikace. Riziko iCMP však roste se zvyšujícím se HAS-BLED skóre až na 12 %, riziko všech tromboembolických příhod dosahuje v případě absence antikoagulační terapie až 17 %. Při hodnocení pacientů na základě CHA₂DS₂-VASc skóre byl rozdíl nárůstu rizika iCMP a tromboembolických příhod oproti nárůstu krvácivých příhod ještě výraznější. Existuje proto pouze malá skupina pacientů s FiS, u kterých riziko antikoagulační terapie skutečně převyšuje její benefit. Jedná se zejména o pacienty s opakovaným intracerebrálním krvácením na podkladě amyloidové angiopatie, o pacienty s maligní hypertenzí či chronickým krváče-

ním. Vysoké skóre ve škálách hodnotících riziko krvácení, jako je HAS-BLED škála, by mělo vést především k úpravě ovlivnitelných faktorů, ne k automatickému nenasazení antikoagulační terapie.

Obavy z nasazení antikoagulační terapie se často vyskytují i u starších pacientů se zvýšeným rizikem pádů. I zde však vzhledem k věku a přítomnosti interních komorbidit platí, že tito pacienti mají současně zvýšené riziko rozvoje iCMP a ostatních tromboembolických příhod. Bylo prokázáno, že až při počtu pádů vyšším než 295 za rok stopne riziko vzniku traumatického intrakraniálního krvácení natolik, že převýší benefit terapie warfarinem u pacientů s FiS (Man-Son-Hing et al., 1999). Místo nezahájení antikogulace jsou alternativou režimová opatření k zamezení či zmírnění následků pádů – cílená reha-

bilitace posturálních svalů a stability, používání vhodné sportovní obuvi, opory (hole, chodítka) či helmy.

U nemocných s FiS a současně stavem s vysokým rizikem krvácení, pro který je dlouhodobá antikoagulační terapie kontraindikována, je alternativou uzávěr ouška levé síně (Kirchhof et al., 2016).

Současné podávání antiagregační a antikoagulační terapie

Existují situace, které vyžadují současné podávání antiagregační a antikoagulační terapie. Nejčastěji se jedná o implantaci stentu u pacienta s nutností užívání antikoagulační terapie, jiným důvodem může být například akutní koronární syndrom. Pokud lze, je s výhodou volit antiagregační terapii v kombinaci s NOAK, která jsou oproti warfarinu bezpečnější. Recentní studie prokázaly výrazně nižší riziko krvácivých komplikací při nezměněném výskytu ischemických a trombotických příhod u pacientů po PCI léčených duální terapií NOAK a clopidogrelem v porovnání s triple terapií warfarinem, clopidogrelem a ASA (Gibson et al., 2016; Cannon et al., 2017).

Perspektivy

Možnosti volby terapie, zejména antiagregační, jsou v sekundární prevenci iCMP v porovnání s kardiologií stále velmi omezené. Jako perspektivní se jeví zejména rozšíření o nové protidestickové léky (například ticagrelor – probíhající studie THALES), nové indikace (například ESUS – viz článek v tomto čísle), zajímavou oblastí celkové kardiovaskulární prevence je kombinace malé dávky NOAK a antiagregancia (studie COMPASS). Perspektivní se jeví i nefarmakologické postupy jako uzávěr ouška levé síně, kde jsou nově zkušenosti i s postupem zcela

bez antitrombotické léčby v období po uzávěru. Zajímavé bude rovněž srovnání efektivity a bezpečnosti uzávěru ouška levé síně s NOAK.

Literatura

1. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GY, Ellis SG, Kimura T, Nordaby M. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2017; 377(16): 1513–1524.
2. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *The Lancet* 1996; 348(9038): 1329–1339.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Wang S. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2009; 361(12): 1139–1151.
4. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Rupprecht HJ. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2004; 364(9431): 331–337.
5. Diener HC, Cunha L, Forbes CE, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *Journal of the neurological sciences* 1996; 143(1–2): 1–13.
6. ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *The Lancet* 2006; 367(9523): 1665–1673.
7. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, & ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovascular diseases* 2008; 25(5): 457–507.
8. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation*, CIRCULATIONAHA-111.
9. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Korjian S. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *New England Journal of Medicine* 2016; 375(25): 2423–2434.
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Bahit MC. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011; 365(11): 981–992.
11. Hass WK, Easton JD, Adams HP, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B; Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *New England Journal of Medicine* 1989; 321(8): 501–507.
12. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Hoh BL. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *New England Journal of Medicine* 2011; 365(11): 993–1003.
13. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, Wang Y. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *New England Journal of Medicine* 2016; 375(1): 35–43.
14. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Palesch YY. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *New England Journal of Medicine* 2018.
15. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Johnston SCC. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, STR. 0000000000000024.
16. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Hindricks G. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European heart journal* 2016; 37(38): 2893–2962.
17. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Archives of Internal Medicine* 1999; 159(7): 677–685.
18. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Horne BD. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *Jama* 2010; 304(16): 1821–1830.
19. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43(12): 3298–3304.
20. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Öunpuu S, Lawton WA, Bornstein N. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *New England Journal of Medicine* 2008; 359(12): 1238–1251.
21. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Jia J. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *New England Journal of Medicine* 2013; 369(1): 11–19.
22. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzillo W, Gottlieb S, Riesenmeyer J. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine* 2007; 357(20): 2001–2015.

Článek je převzatý z:
Neurol. praxi 2019; 20(1): 17–20

MUDr. Hana Magerová, Ph.D.

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha
magerova.hana@gmail.com