

Monitorovanie a individualizácia liečby inhibítormi P2Y12 ADP receptorov

Tomáš Bolek, Barbora Korpálová, Lukáš Urban, Jakub Marko, Jakub Benko, Dana Prídavková

I. interná klinika JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

Základom farmakologickej liečby u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (AKS) a pacientov podstupujúcich perkutánnu koronárnu intervenciu (PCI) je liečba inhibítormi P2Y12 ADP receptorov. V súčasnosti však pribúdajú informácie o asociácii nedostatočnej odpovede na liečbu inhibítormi P2Y12 ADP receptorov s rizikom vzniku nežiaducich ischemických príhod u pacientov podstupujúcich PCI, vrátane rizika trombózy stentu, ktorá je relatívne vzácnou, ale život – ohrozujúcou komplikáciou. Nedostatočnú účinnosť liečby inhibítormi P2Y12 ADP receptorov je možné v súčasnosti detegovať viacerými laboratórnymi testami, z nich zlatý štandard predstavuje optická agregometria s indukciou adenosindifosfátom a ako najšpecifickejší test sa javí meranie fosforylácie VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein) prietokovou cytometriou. V prípade detekcie je možné rezistenciu na liečbu inhibítormi P2Y12 ADP receptorov ovplyvniť zmenou dávkovania, zámenou liečby za iný preparát zo skupiny inhibítormi P2Y12 ADP receptorov (napr. zmenou klopidoogrelu za prasugrel) alebo pridaním ďalšieho antiagregancia. Ako perspektívne sa tiež javí ovplyvnenie nedostatočnej odpovede podaním parenterálneho P2Y12 ADP receptor inhibítora – kangreloru. Práca sumarizuje súčasné poznatky o úlohe rezistencie na liečbu inhibítormi P2Y12 ADP receptorov pri vzniku nežiaducich príhod u pacientov podstupujúcich PCI, o možnostiach jej včasnej detekcie a o možnostiach jej terapeutického ovplyvnenia.

Kľúčové slová: inhibítory P2Y12 ADP receptorov, perkutánnu koronárna intervencia, personalizovaná medicína, vysoká reaktivita trombocytov.

Monitoring and tailoring the P2Y12 ADP receptor blocker therapy

P2Y12 ADP receptor blocker (ADPRB) treatment forms currently the basis of pharmacotherapy in acute coronary syndrome (ACS) patients, and in patients after percutaneous coronary interventions (PCI). However, nowadays, there are lots of data demonstrating an association between insufficient ADPRB on-treatment response and the risk of ischemic events, including stent thrombosis, which is an uncommon but life-threatening complication in patients after PCI. High on-treatment platelet reactivity may be detected with several laboratory tests. Light transmission aggregometry with ADP induction is so far considered to be a „golden standard“, and VASP (vasodilator stimulated phosphoprotein) phosphorylation assessment using flow cytometry is probably the most specific test for the assessment of insufficient platelet response. If high on-treatment platelet reactivity is detected, this phenomenon might be overcome with increased ADPRB dosing, ADPRB switch (e.g. switch of clopidogrel to prasugrel), or with the addition of other antiplatelet agent. The administration of cangrelor – a new parenteral ADPRB – might be another perspective way how to overcome the phenomenon of insufficient ADPRB on-treatment response. The article summarizes current knowledge about the ADPRB resistance and the risk of ischemic events in patients undergoing PCI, the current approaches for the detection of this resistance, and summarizes the current approaches for overcoming this phenomenon.

Key words: high on-treatment platelet reactivity, percutaneous coronary intervention, personalized medicine, P2Y12 ADP blockers.

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA: MUDr. Tomáš Bolek, ato.bolek@gmail.com

I. interná klinika JLF UK a UN

Kollárova 2, 036 59 Martin, Slovenská republika

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(E-1): e26–e33

Článek přijat redakcí: 21. 10. 2018

Článek přijat k publikaci: 5. 12. 2018

Úvod

Liečba inhibítormi P2Y₁₂ ADP receptorov je základom farmakologickej liečby u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (AKS), ako aj u pacientov podstupujúcich elektívne perkutánne koronárne intervencie (PCI). Klopido­gre­l, ireverzibilný tienopyridínový inhibítor ADP receptorov (P2Y₁₂), ktorého zavedenie prakticky umožnilo rozšírenie možností revaskularizácie myokardu o realizáciu PCI (1), je stále najčastejšie používaným antagonistom ADP receptorov u pacientov podstupujúcich elektívnu PCI. Farmakologická odpoveď na podanie klopido­gre­lu je však vysoko variabilná (2). Táto variabilita je spojená s variabilitou resorpcie, variabilnou inhibíciou ADP receptora, ale najmä s variabilitou v schopnosti tvorby aktívneho metabolitu klopido­gre­lu. Variabilita tvorby aktívneho metabolitu na úrovni CYP 450 2C19, či variabilita absorpcie na úrovni aktivity glykoproteínu P môže byť ovplyvnená tak genetickými, ako aj epigenetickými faktormi (3, 4). Vysoká reziduálna reaktivita na liečbe klopido­gre­lom (tzv. klopido­gre­lová rezistencia) bola opakovane identifikovaná ako nezávislý prediktor ischemických nežiadúcich príhod u pacientov podstupujúcich PCI (5, 7), vrátane rizika trombózy stentu po PCI (8). Fenomén klopido­gre­lovej rezistencia je navyše častý u pacientov podstupujúcich PCI. V štúdií GRAVITAS (5), ktorá randomizovala 2 214 pacientov s klopido­gre­lovou rezistenciou k štandardnej alebo vysokodávkovanej liečbe klopido­gre­lom, bola klopido­gre­lová rezistencia v štandardnom ramene identifikovaná na 30. deň liečby až u 62 % liečených pacientov. Vysoká reaktivita trombocytov na liečbe klopido­gre­lom bola spojená s rizikom nežiaducich ischemických príhod aj v tejto štúdii.

Európska kardiologická spoločnosť (ESC) neodporúča rutinné laboratórne monitorovanie na úpravu antiagregačnej liečby pred alebo po PCI, odporúča však zvážiť monitoring liečby s následnou úpravou v špecifických situáciách (napr. u pacientov s rekurentnými ischemickými príhodami) (6).

Tento článok sumarizuje súčasné možnosti detekcie rezistencia na liečbu antagonistami ADP receptorov a súčasné možnosti terapeutického ovplyvnenia tejto rezistencia.

Ako monitorovať účinnosť liečby antagonistami ADP receptorov v klinickej praxi?

Táto otázka je v súčasnosti predmetom odbornej hemostazeologickej a kardiologickej diskusie, pričom v súčasnosti nie je jednoznačný konsenzus ohľadom voľby metódy na stanovenie rezistencia na podávanú protidoštičkovú liečbu. Uvedená skutočnosť je najskôr spôsobená niekoľkými faktormi: rozličná dostupnosť a finančná náročnosť metód, rozličná náročnosť jednotlivých metód (minimálna pri teste VerifyNow®, potreba komplexne školeného a vysoko edukovaného personálu pri teste merania fosforylácie VASP), metódy hodnotia funkciu/mieru inhibície funkcie trombocytov na rôznych úrovniach, rôzne referenčné hodnoty signalizujúce zlyhanie liečby, metódy majú rozličnú citlivosť k správnosti preanalytickej fázy vyšetrenia a metódy majú rôznu špecifitu k hodnoteniu ADP signálnej dráhy. Z dostupných laboratórnych metód bolo publikovaných najviac praktických skúseností s optickou (Light transmission) a impedačnou (Multiplate) agregometriou, testom VerifyNow® a meraním fosforylácie VASP prietokovou cytometriou.

Optická agregometria predstavuje stále zlatý štandard pre hodnotenie funkcie trombocytov (9). Použitie špecifických induktorov (ADP) umožňuje hodnotiť aktivitu ADP signálnej dráhy a tým hodnotiť účinnosť liečby antagonistom ADP receptorov; metóda samotná je však nešpecifická (t.j. agregabilitu trombocytov po indukcií ADP môže ovplyvniť aj liečba kyselinou acetylsalicylovou alebo liečba antagonistom GP IIb/IIIa receptorov). Optická agregometria bola využitá na hodnotenie efektu klopido­gre­lu v skupine zdravých jedincov (10), u pacientov s koronárnou chorobou srdca podstupujúcich PCI (11, 12), u pacientov podstupujúcich chirurgickú revaskularizáciu myokardu (13), u pacientov podstupujúcich neurovaskulárne intervencie (14) a u pacientov s ischemickou CMP (14). Optická agregometria predstavuje stále referenčný laboratórny test pri hodnotení využiteľnosti nových laboratórnych metód (12). Dobrú klinickú použiteľnosť optickej agregometrie sme opakovane potvrdili aj v našich prácach v skupine pacientov s akútnym STEMI liečených primárnou PCI (2, 16–18). Metóda navyše použitím viacerých špecifických induktorov umožňuje súčasné hodnotenie účinnosti liečby kyselinou acetylsalicylovou (induktor kyselina arachidónová) a antagonistom ADP receptorov (induktor ADP) a dobre koreluje s výsledkami získanými hodnotením fosforylácie VASP (16). Nevýhodou optickej agregometrie však zostáva potreba školeného personálu, väčší objem vzorky krvi potrebnej na vykonanie vyšetrenia a nevyhnutnosť skorého vyšetrenia vzorky po jej odbere (najneskôr do 2 hod od odberu).

Impedančná agregometria (Multiplate) predstavuje ďalšiu laboratórnu metódu použiteľnú v detekcii rezistencia na protidoštičkovú liečbu, ktorej výhodou je možnosť stanovenia zo vzorky plnej krvi. Obdobne ako optická agregometria umožňuje použitím špecifických induktorov hodnotiť účinnosť liečby viacerými protidoštičkovými liekmi (vrátane antagonistov ADP receptorov), metóda je však tiež nešpecifická. Impedančná agregometria bola testovaná u pacientov po inicializácii liečby klopido­gre­lom a na chronickej liečbe klopido­gre­lom (19), u pacientov podstupujúcich chirurgickú revaskularizáciu myokardu (20), pacientov podstupujúcich PCI (21, 22), pacientov s AKS (22, 23), pacientov s ischemickou CMP (24), pacientov podstupujúcich neurovaskulárne (14) a periférne cievne intervencie (25). Výsledky získané testom impedačnou agregometriou dobre korelujú s optickou agregometriou (13), testom merania fosforylácie VASP (18), testom VerifyNow® (22) a predikujú výskyt trombózy stentu po PCI (21). Nevýhodou metódy zostáva potreba školeného personálu a nevyhnutnosť rýchleho vyšetrenia vzorky po jej odbere.

VerifyNow® je jedným z najlepšie preskúmaných testov, prakticky vo všetkých skupinách pacientov s rizikom vysokej reaktivity trombocytov na protidoštičkovej liečbe. Tento jednoduchý „point of care“ test umožňuje rýchle zhodnotenie účinnosti liečby viacerými protidoštičkovými liekmi z jednej vzorky plnej krvi. Klinická použiteľnosť testu bola opakovane dokumentovaná u pacientov podstupujúcich koronárne (26–30), neurovaskulárne (14, 31, 32) a periférne cievne intervencie (33). Metóda VerifyNow® bola najčastejšie použitá na detekciu vysokej reaktivity trombocytov na liečbe antagonistom ADP receptorov v doteraz publikovaných intervenčných randomizovaných štúdiách (5, 34–36). Opakovane bola tiež preukázaná korelácia vysokej reaktivity trombocy-

tov zistenej testom VerifyNow® s rizikom vzniku trombózy stentu po PCI (27–29, 37–39). Použitelnosť a prediktívna hodnota testu VerifyNow® bola teda už komplexne zdokumentovaná; nevýhodou testu však zostáva jeho nižšia špecifita k ADP signálnej dráhe v porovnaní s meraním fosforylácie VASP (40).

Analýza fosforylácie VASP predstavuje stanovenie miery aktivity/inhibície P2Y₁₂ ADP signálnej dráhy trombocytov založené na vyšetrení prietokovou cytometriou s pomocou monoklonových protilátok; metóda je najviac špecifická k ADP signálnej dráhe zo všetkých dnes dostupných laboratórnych metód (41). Výsledky získané analýzou fosforylácie VASP dobre korelujú s koncentráciami aktívneho metabolitu klopido-grelu (42). Nedostatočná inhibícia ADP signálnej dráhy zas svedčí pre nedostatočnú účinnosť liečby antagonistami ADP receptorov. Dobrá klinická použiteľnosť meranie fosforylácie VASP na detekciu rezistencie na liečbu antagonistom ADP receptorov u pacientov s akútnym STEMI bola preukázaná aj v našej pilotnej prospektívnej štúdii (16). V tejto práci bola pomocou PRI fosforylácie VASP rezistencia na liečbu antagonistom ADP receptorov identifikovaná až u 38 % pacientov (pri vyšetrení realizovanom na 2. deň po PCI, t.j. po podaní nasýcovacej a prvej udržiavacej dávky antagonistu ADP receptorov). Pacienti s dostatočnou odpoveďou na liečbu mali v tejto štúdii nižšie riziko vzniku nežiaducich ischemických príhod v porovnaní s pacientmi s inoptimálnou hodnotou PRI fosforylácie VASP (> 50 %). Dobrá klinická použiteľnosť merania fosforylácie VASP pri detekcii rezistencie na liečbu antagonistom ADP receptorov bola potvrdená aj v neselektovanej skupine pacientov s chronickou ICHS liečených klopido-grelom (44, 45), u pacientov s AKS (45), u pacientov podstupujúcich PCI (46–49) ako aj u pacientov s cievnymi ochoreniami mozgu (50). K výhodám testu patrí jeho špecifita a stabilita vzorky (možnosť dlhšieho časového odstupu od odberu vzorky po vykonanie vyšetrenia); nevýhodou zostáva finančná a prístrojová náročnosť vyšetrenia a potreba školeného personálu.

Aké máme možnosti individualizovať liečbu antagonistami ADP receptorov?

Problematika optimálneho ovplyvnenia rezistencie na liečbu antagonistami ADP receptorov bola v poslednom období podrobená rozsiahlemu klinickému výskumu. Výsledky uvedených štúdií sú však značne heterogénne a je potrebné uviesť, že stále chýba jednoznačný dôkaz „evidence base medicine“ (t.j. dôkaz založený na konzistentných výsledkoch z niekoľkých randomizovaných klinických štúdií alebo metaanalýzy randomizovaných klinických štúdií) podporujúci optimálny spôsob individualizácie/úpravy liečby antagonistom ADP receptorov u pacientov s dokázanou rezistenciou na túto liečbu. V rámci klinického skúšania, ale aj klinickej praxe sú v súčasnosti k dispozícii 3 možnosti ako individualizovať liečbu antagonistom ADP receptorov, ktorých výhody, nevýhody a dôkaz podporujúci ich použitie je diskutovaný v nasledujúcich podkapitolách:

- individualizácia liečby úpravou (zvýšením) dávkovania (klopido-grelu),
- individualizácia liečby zmenou liečby na liečbu novým antagonistom ADP receptorov,

- individualizácia liečby pridaním ďalšieho protidoštičkového lieku (najmä antagonistu GP IIb/IIIa receptorov).

Preklopenie rezistencie na liečbu klopido-grelom úpravou dávkovania klopido-grelu

Stratégia individualizácie (navýšenia) dávkovania klopido-grelu bola prvou stratégiou overovanou v klinických štúdiách u pacientov s klopido-grelom rezistenciou. Štúdia EFFICIENT (51) porovnávala efekt vysokodávkovanej liečby klopido-grelom na výskyt nežiaducich klinických príhod u pacientov po PCI. V tejto štúdii bolo 94 pacientov s klopido-grelom rezistenciou randomizovaných buďto k štandardnej liečbe klopido-grelom (75 mg/deň) alebo k vysokodávkovanej liečbe klopido-grelom (150 mg/deň). Táto štúdia preukázala, že liečba vysokodávkovaným klopido-grelom bola efektívnejšia v prevencii nežiaducich kardiovaskulárnych príhod ako štandardná liečba klopido-grelom. Collet et al (52) však poukázali na skutočnosť, že efekt navýšenia dávkovania klopido-grelu na prekonanie klopido-grelovej rezistencie môže byť závislý od konkrétneho genotypu CYP 2C19. Autori na práci u mladších pacientov po prekonanom IM majúciich klopido-grelom rezistenciu demonštrovali, že klopido-grelová rezistencia môže byť prekonaná zvýšenou dávkou klopido-grelu u heterozygotov pre alelu CYP 2C19*2, ale nie u homozygotov pre túto alelu. Choi et al (53) preukázali, že vysokodávkovaná liečba klopido-grelom bola schopná dosiahnuť dostatočnú odpoveď u 48 % pacientov s rezistenciou na štandardnú liečbu klopido-grelom (t.j. u 52 % pacientov sa týmto režimom nepodarilo klopido-grelovú rezistenciu ovplyvniť). Definitívne zodpovedanie otázky, či možno ovplyvnením klopido-grelovej rezistencie individualizáciou dávkovania klopido-grelu zlepšiť klinický efekt liečby (redukovať výskyt nežiaducich príhod) priniesli výsledky štúdie GRAVITAS (5). Táto multicentrická štúdia randomizovala celkovo 2 214 pacientov s klopido-grelom rezistenciou (≥ 230 PRU pri teste VerifyNow®) podstupujúcich PCI s implantáciou liekových stentov k liečbe vysokodávkovaným (ďalšia nasýcovacia dávka 600 mg a následná udržiavacia dávka 150 mg/deň) alebo štandardným klopido-grelom (žiadna ďalšia nasýcovacia dávka, štandardná udržiavacia dávka 75 mg/deň). Primárnym cieľom štúdie bol výskyt kardiovaskulárnych úmrtí, IM a trombózy stentu počas 6-mesačného obdobia klinického sledovania. V štúdii však liečba vysokodávkovaným klopido-grelom nevedla k signifikantnej redukcii výskytu nežiaducich klinických príhod (2,3 % v ramene s vysokodávkovaným klopido-grelom vs 2,3 % v ramene so štandardne dávkovaným klopido-grelom; $p = 0,97$). Liečba vysokodávkovaným klopido-grelom teda v štúdii GRAVITAS neznížila výskyt kardiovaskulárnych úmrtí, IM a trombózy stentu u pacientov podstupujúcich PCI s implantáciou liekových stentov.

Pomerne zaujímavé výsledky však priniesla subanalýza štúdie GRAVITAS (54). Táto subanalýza potvrdila, že výskyt nežiaducich príhod bol v tejto štúdii spojený s vysokou reaktivitou trombocytov na liečbe klopido-grelom. Pacienti, ktorí pri liečbe dosiahli reziduálnu reaktivitu trombocytov < 208 PRU mali najnižšie riziko vzniku nežiaducich ischemických príhod počas obdobia sledovania 60 dní, ako aj počas celého 6-mesačného obdobia sledovania. Z uvedených skutočností vyplýva, že klopido-grelová rezistencia bola spojená s rizikom vzniku ischemických príhod aj v štúdii GRAVITAS; a že v uvedenej štúdii nezlyhalo

monitorovanie liečby ako také, ale že v štúdií zlyhala predovšetkým stratégia individualizácie liečby navýšením dávkovania klopido-grelu. Uvedená skutočnosť mohla byť spôsobená aj faktom, že v štúdií neboli stanovené polymorfizmy CYP 2C19 a teda modifikovaným dávkovaním boli liečení aj pacienti, ktorí sú podľa publikovaných údajov (52) úplní non-respondéri na klopido-grel.

Stratégia individualizovaného/modifikovaného dávkovania klopido-grelu teda nie je univerzálnou stratégiou na zvládnutie klopido-grelovej rezistencie a jej použitie môže byť zvažované len u vybraných jedincov s klopido-grelovou rezistenciou.

Preklopenie rezistencie na liečbu klopido-grelom zmenou liečby na liečbu novým antagonistom ADP receptorov

Predstavuje ďalšiu možnú stratégiu na prekonanie rezistencie na liečbu antagonistom ADP receptorov u pacientov podstupujúcich PCI. Táto stratégia je potencionálne najvýhodnejšia, pretože využíva silnejšiu a konzistentnejšiu inhibíciu ADP signálnej dráhy, pričom je liečba podávaná v štandardnom odporúčanom dávkovaní (nie je nutné navyšovať dennú dávku a prekročiť tak maximálnu dennú odporúčanú dávku lieku). Signifikantne silnejšia inhibícia ADP signálnej dráhy liečbou **prasugrelom** (v porovnaní s klopido-grelom) bola preukázaná aj v našej predchádzajúcej práci v skupine neselektovaných pacientov s akútnym STEMI podstupujúcich pPCI (16). Stratégia zmeny liečby klopido-grelom (spolu so stratégiou pridania antagonistu GP IIb/IIIa receptorov na krátkodobé preklopenie klopido-grelovej rezistencie) bola s úspechom využitá aj v nami popísanom prípade pacienta s trombózou stentu po PCI pri dokázanej klopido-grelovej rezistencii (2). Liečba prasugrelom dosiahla dostatočnú inhibíciu ADP signálnej dráhy, ktorá pretrvávala aj mesiac po iniciácii liečby prasugrelom. Alexopoulos et al (63) v predchádzajúcej randomizovanej štúdií u pacientov s rezistenciou na štandardnú liečbu klopido-grelom preukázali, že zmena liečby na prasugrel viedla k signifikantne lepšej inhibícii trombocytov ako vysokodávkovaná liečba klopido-grelom (150 mg denne). V štúdií TRIplet (55) bolo preukázané, že podanie nasýcovacej dávky prasugrelu u pacientov, ktorí neodpovedali na 600 mg nasýcovaciu dávku klopido-grelu viedlo k dosiahnutiu kompletnej odpovede do 72 hod. Valenti et al (56) v nerandomizovanej štúdií zahrňujúcej 302 pacientov s klopido-grelovou rezistenciou, ktorí boli následne liečení prasugrelom (10 mg/deň) zistili, že klopido-grelová rezistencia môže byť prekonaná prasugrelom a že optimálna inhibícia trombocytov prasugrelom je spojená s nízkou dlhodobou kardiovaskulárnou mortalitou a nízkym rizikom trombózy stentu. Veľmi povzbudivé výsledky priniesla prospektívna observačná štúdia TRANSLATE-ACS (36) zahrňujúca 261 pacientov s klopido-grelovou rezistenciou (definovanou > 208 PRU pri teste VerifyNow®), z ktorých 80 bolo liečených zmenou klopido-grelu za liečbu prasugrelom. Pacienti so zmenou liečby na prasugrel mali nižší výskyt závažných nežiaducich kardiovaskulárných príhod pri 1-ročnom sledovaní (10,0% vs. 22,0%; $p < 0,05$) a podobný výskyt krvácania v porovnaní s pacientmi, ktorí pokračovali v liečbe klopido-grelom. Výhodu stratégie zmeny antagonistu ADP receptorov mala definitívne potvrdiť randomizovaná klinická štúdia TRIGGER-PCI (35), ktorá randomizovala 423 pacientov s klopido-grelovou rezistenciou (definovanou zhodne so štúdiou TRANSLATE-ACS) podstupujúcich

elektívnu PCI s implantáciou liekových stentov k zmene na liečbu prasugrelom (212 pacientov) alebo k pokračovaniu v liečbe klopido-grelom (211 pacientov). Táto štúdia však bola predčasne ukončená pre nízky výskyt nežiaducich klinických príhod v oboch ramenách štúdie a teda nepreukázala signifikantný vplyv zmeny liečby na prasugrel na zníženie výskytu nežiaducich kardiovaskulárných príhod. Napriek uvedenému bola v štúdií pozorovaná signifikantne nižšia reziduálna reaktivita trombocytov po 6 mesiacoch liečby u pacientov ďalej liečených prasugrelom (80 PRU vs. 241 PRU, $p < 0,001$). Z uvedených skutočností vyplýva, že ani pre účinnosť stratégie zmeny liečby klopido-grelom na prasugrel v redukcii nežiaducich klinických príhod nie je v súčasnosti dostupný dôkaz z randomizovanej klinickej štúdie; aj keď existuje dôkaz o jej účinnosti v redukcii reziduálnej reaktivity trombocytov (35) a aj dôkaz o jej účinnosti v redukcii klinických príhod z nerandomizovaných klinických štúdií (16, 36, 56).

Tikagrelor je ďalší potentný antagonist ADP receptorov potenciálne využiteľný pre prekonanie klopido-grelovej rezistencie (17). Liečba tikagrelom v porovnaní s klopido-grelom bola v malej randomizovanej štúdií u pacientov s akútnym STEMI podstupujúcich pPCI (57) efektívnejšia pri znížení mikrovaskulárneho poškodenia myokardu. Yao et al (58) v nerandomizovanej štúdií porovnali liečbu tikagrelom s liečbou vysokodávkovaným klopido-grelom (nasýcovacia dávka 600 mg a následná udržiavacia dávka 150 mg/deň) u pacientov s IM podstupujúcich PCI (celkovo 2000 pacientov) a zistili, že liečba tikagrelom dosiahla lepší protidoštičkový efekt a redukovala výskyt nežiaducich kardiovaskulárných a cerebrovaskulárných príhod počas 5-mesačného obdobia klinického sledovania. Štúdia TRIplet RESET (59) priamo porovnávala liečbu tikagrelom, prasugrelom a vysokodávkovaným klopido-grelom u pacientov s rezistenciou na štandardnú liečbu klopido-grelom. Autori tejto práce randomizovali 81 pacientov rezistentných na liečbu klopido-grelom aj po jej mesačnom podávaní k liečbe prasugrelom (27 pacientov), tikagrelom (27 pacientov) alebo vysokodávkovaným klopido-grelom (27 pacientov) a zistili, že 15 dní trvajúca liečba prasugrelom a tikagrelom dosiahla signifikantne potentnejšiu inhibíciu trombocytov ako liečba vysokodávkovaným klopido-grelom (prasugrel vs klopido-grel $p = 0,008$; tikagrelor vs klopido-grel $p = 0,032$), pričom reziduálna reaktivita trombocytov u pacientov liečených prasugrelom a tikagrelom bola porovnateľná (prasugrel vs tikagrelor $p = 0,23$). Výsledky testovania reaktivity trombocytov po 30 dňoch liečby boli zhodné s výsledkami po 15-dňovej liečbe. V skupine pacientov liečených vysokodávkovaným klopido-grelom bolo pozorovaných signifikantne viac non-respondérov na liečbu pri oboch testovaniach. Autori tejto práce sledovali aj výskyt nežiaducich kardiovaskulárných a krvácajúcich príhod počas 6-mesačného sledovania; ich nízky výskyt vo všetkých ramenách štúdie (nebola pozorovaná ani jedna trombóza stentu) však neumožnil relevantné vyhodnotenie výsledkov. Ďalšie priame porovnanie liečby prasugrelom a tikagrelom priniesla malá randomizovaná klinická štúdia ISAR-ADAPT-PF (25). V tejto štúdií bolo 70 pacientov s klopido-grelovou rezistenciou randomizovaných k liečbe prasugrelom (nasýcovacia dávka 60 mg a následná udržiavacia dávka 10 mg denne) alebo tikagrelom (nasýcovacia dávka 180 mg a následná udržiavacia dávka 90 mg 2-krát denne). Autori tejto práce nezistili

významnejší rozdiel v inhibícii trombocytov medzi pacientmi liečenými tikagrelorom a prasugrelom (test impedačnou agregometriou, 138 ± 100 AU/min vs 132 ± 64 AU/min). Efekt liečby tikagrelorom a prasugrelom u pacientov s klopidogetrovou rezistenciou bol teda v tejto štúdii porovnateľný. Ďalšie porovnanie vplyvu jednotlivých antagonistov ADP receptorov na reaktivitu trombocytov v nerandomizovanej klinickej štúdii (59) zahrňujúcej 809 pacientov s AKS podstupujúcich PCI prinieslo podobné výsledky – počet pacientov s nedostatočnou odpoveďou na klopidogetrel bol najvyšší (16,0%) a počet pacientov s nedostatočnou odpoveďou na prasugrel a tikagrelor bol porovnateľný (1,6% vs. 1,9%). Liečba tikagrelorom sa teda na základe doteraz publikovaných údajov z malých randomizovaných a observačných klinických štúdií zdá byť u pacientov s klopidogetrovou rezistenciou porovnateľná s liečbou prasugrelom; doteraz však nebola realizovaná žiadna väčšia randomizovaná klinická štúdia priamo overujúca účinnosť tikagreloru v redukcii nežiaducich klinických príhod u pacientov s klopidogetrovou rezistenciou.

Preklopenie rezistencie na liečbu klopidogetrelom pridaním ďalšieho protidoštičkového lieku

Stratégia pridania **antagonistu GP IIb/IIIa receptorov** (abciximab, eptifibatid, tirofiban) môže byť výhodná najmä z krátkodobého hľadiska, t.j. môže ovplyvniť riziko akútnej trombózy stentu krátko po jeho implantácii do koronárnej tepny. Nevýhodou stratégie je potreba kontinuálneho parenterálneho podávania liečby a vyššia finančná náročnosť liečby. Výhodou stratégie je podávanie lieku v schválenej indikácii a schválenom dávkovaní, z časti môže byť výhodný aj krátky polčas antagonistov GP IIb/IIIa receptorov umožňujúci rýchle odznenie účinku liečby v prípade vzniku krvácajúcich komplikácií alebo v prípade nevyhnutnosti realizácie chirurgickej revaskularizácie myokardu aorto-koronárnym bypassom. Táto stratégia však bola overovaná len v jednej menšej randomizovanej štúdii (64) a jej úspešné použitie bolo tiež dokumentované v niekoľkých klinických kazuistikách (2, 65, 66). V spomínanej randomizovanej štúdii (64) bolo 149 pacientov s klopidogetrovou rezistenciou podstupujúcich PCI prospektívne randomizovaných buďto k štandardnej liečbe (75 pacientov) alebo k pridaniu antagonistov GP IIb/IIIa receptorov. Liečba antagonistom GP IIb/IIIa receptorov viedla v tejto štúdii k signifikantne nižšiemu výskytu nežiaducich ischemických príhod (19% pacientov v ramene s GP IIb/IIIa antagonistom vs. 40% pacientov v konvenčnom ramene, $p < 0,01$). Stratégia pridania antagonistu GP IIb/IIIa receptorov (spolu so stratégiou zmeny liečby klopidogetrelom na prasugrel) bola použitá na krátkodobé preklopenie klopidogetrovej rezistencie aj v nami popísanom prípade pacienta s diabetes mellitus 2. typu a trombózou stentu po PCI (2). Pri tejto liečbe sme nepozorovali nežiaduce krvácajúce komplikácie, čo korešponduje s pozorovaním v uvedenej randomizovanej klinickej štúdii, kde v skupine pacientov randomizovaných k podaniu antagonistu GP IIb/IIIa receptorov po PCI neboli zachytené významné krvácajúce príhody ani nebolo potrebné podanie transfúznej liečby.

Ďalšou teoretickou možnosťou krátkodobého preklopenia rezistencie na liečbu klopidogetrelom u pacientov podstupujúcich PCI je podanie parenterálneho potentného antagonistu ADP receptorov **kangreloru** (67). Tento potentný antagonist ADP receptorov je však v súčasnosti

indikovaný len u pacientov podstupujúcich PCI, ktorí neboli predliečení orálnym antagonistom ADP receptorov a jeho účinnosť u pacientov s klopidogetrovou rezistenciou doteraz nebola overovaná v žiadnej klinickej štúdii. Doteraz tiež neexistuje žiadna kazuistika o použití kangreloru na zvládnutie klopidogetrovej rezistencie. Uvedená skutočnosť môže byť spôsobená aj faktom, že kangrelor bol len recentne uvedený do klinickej praxe a že jeho dostupnosť je stále malá. V analýze štúdii CHAMPION (68) však liečba kangrelorom u pacientov po predchádzajúcom IM podstupujúcich PCI (v porovnaní s liečbou klopidogetrelom) viedla k redukcii ischemických príhod, ktorých riziko vzniku bolo najvyššie v prvých 48 hod po PCI. V blízkom období teda môžeme reálne očakávať realizáciu klinickej štúdie, ktorá overí účinnosť a bezpečnosť kangreloru pri krátkodobom preklopení klopidogetrovej rezistencie u pacientov podstupujúcich PCI.

Existuje tiež niekoľko štúdií skúmajúcich pridanie selektívneho inhibítora fosfodiesterázy 3 **cilostazolu** (lieku s protidoštičkovým a vazodilatačným účinkom) k liečbe klopidogetrelom u pacientov s klopidogetrovou rezistenciou (26, 28, 60–62). Tieto štúdie boli však prevažne realizované v dobe pred zavedením nových antagonistov ADP receptorov a boli realizované prevažne v súboroch ázijských pacientov podstupujúcich PCI. Asi najvýznamnejšou z týchto štúdií je randomizovaná klinická štúdia ACCEL-RESISTANCE (28). V tejto štúdii bolo 60 pacientov s klopidogetrovou rezistenciou randomizovaných buďto k pridaniu cilostazolu alebo k liečbe navýšenou dávkou klopidogetrelu (150 mg denne), efekt liečby na reaktivitu trombocytov bol testovaný po 30 dňoch liečby pomocou optickej agregometrie a testu VerifyNow®. Liečba cilostazolom v porovnaní s liečbou vysokodávkovaným klopidogetrelom signifikantne znížila výskyt klopidogetrovej rezistencie a viedla k signifikantne lepšej inhibícii funkcie trombocytov; efekt uvedenej liečby na výskyt nežiaducich klinických príhod však nebol v tejto štúdii sledovaný. Problémom zostáva tiež skutočnosť, že pridanie cilostazolu nebolo porovnávané so stratégiou liečby novým antagonistom ADP receptorov, cilostazol nebol testovaný v populácii európskych pacientov podstupujúcich PCI a že podanie cilostazolu je na Slovensku rezervované pre pacientov s periférnym ochorením artérií. Pridanie cilostazolu k liečbe klopidogetrelom je teda teoreticky možné, avšak v súčasnej klinickej praxi zrejme nepredstavuje reálne použiteľné riešenie.

Rezistencia na liečbu novými antagonistami ADP receptorov: význam a možnosti terapeutického ovplyvnenia

Existencia rezistencie na nové antagonisy ADP receptorov zostáva kontroverzná (70) a jej význam v klinickej praxi zostáva nejasný. V jednej z našich prvých prác skúmajúcich rezistenciu na liečbu antagonistami ADP receptorov (71) sme poukázali na predĺžený čas potrebný na dosiahnutie adekvátnej terapeuticko-odpovede na podanie prasugrelu v štandardnej nasýcovej dávke 60 mg u 2 pacientov s akútnym STEMI a diabetes mellitus 2. typu. Je potrebné uviesť, že prolongovaná liečba prasugrelom (19,5 hod a 20 hod) viedla k dostatočnej inhibícii ADP signálnej dráhy u oboch pacientov (PRI fosforylácie VASP bolo 17% a 22%) a že ani u jedného z pacientov nevznikla nežiaduca ischemická príhoda.

Prolongovaná liečba prasugrelom viedla k dosiahnutiu dostatočnej inhibície ADP signálnej dráhy aj v našom súbore neselektovaných pacientov s akútnym STEMI (16) a aj v našom súbore pacientov s diabetes mellitus 2. typu a akútnym STEMI (72). Vysoká reaktivita trombocytov na liečbu tikagrelomom a prasugrelom však pravdepodobne existuje. Túto skutočnosť preukázala metaanalýza 14 štúdií zahrňujúcich 1 822 pacientov (805 pacientov liečených tikagrelomom a 1 017 pacientov liečených prasugrelom) publikovaná Lemesle et al (73). Autori tejto práce zistili prítomnosť rezistencie na tikagrelor u 1,5 % liečených pacientov a rezistencie na prasugrel u 9,8 % liečených pacientov. Otázne však zostáva, či je uvedená „laboratórna rezistencia“ spojená aj s vyšším rizikom trombotických príhod po PCI. Uvedená skutočnosť nebola zatiaľ overovaná v prospektívnej klinickej štúdií, či metaanalýze; existuje však niekoľko publikovaných kazuistických prípadov popisujúcich trombózu stentu po PCI pri súčasnej liečbe novými antagonistami ADP receptorov. Silvano et al (74) popísali ako prví autori rezistenciu na klopido-grel a prasugrel u pacienta po PCI, Fiore et al (75) zas popísali prípad subakútnej trombózy stentu po PCI u pacienta s rezistenciou na podávaný prasugrel, ktorá bola potvrdená viacerými laboratórnymi metódami. Autori identifikovali u tohto pacienta mutančné alely kódujúce CYP 2B6 a 2C9, ktoré sú súčasťou metabolizmu prasugrelu. Ďalší prípad trombózy stentu pri rezistencii na klopido-grel a prasugrel bol popísaný Orbanom et al (76), Musallam et al (77) popísali prípad trombózy stentu pri rezistencii na podávaný tikagrelor (verifikovanej vyšetrením VerifyNow®) a nakoniec Ramotowski et al (78) popísali prípad pacienta s opakovanou trombózou stentu tak pri liečbe tikagrelomom, ako aj pri liečbe prasugrelom. Uvedené kazuistiky teda naznačujú, že rezistencia na liečbu novými antagonistami ADP receptorov môže byť tiež asociovaná s rizikom vzniku nežiaducich ischemických príhod, ako je trombóza stentu po PCI.

Ďalšou nezodpovedanou otázkou zostáva ako postupovať v prípade prítomnosti rezistencie na liečbu novými antagonistami ADP receptorov. Teoreticky do úvahy prichádza krátkodobé preklopenie tejto rezistencie podaním antagonistov GP IIb/IIIa receptorov alebo podaním kangreloru (s predpokladom dosiahnutia dostatočnej inhibície

po prolongovanom podávaní nových antagonistov ADP receptorov), zmena stratégie liečby a výmena nových antagonistov ADP receptorov navzájom (t.j. zmena prasugrelu za tikagrelor a naopak), či individualizácia (navýšenie) dávkovania už podávaného nového antagonistu ADP receptorov. Ďalšou možnosťou je zmena stratégie revaskularizácie – t.j. realizácia aortokoronárneho bypassu, po ktorej už nie je podávanie duálnej protidoštičkovej liečby potrebné. Je potrebné uviesť, že ani jedna z týchto stratégií nebola overená v klinických štúdiách a teda že v súčasnosti neexistuje evidence base medicine podporený postup pri manažmente rezistencie na liečbu novým antagonistom ADP receptorov. V doteraz publikovaných kazuistikách bola použitá stratégia pridania antagonistov GP IIb/IIIa receptorov (77) a najmä stratégia zmeny antagonistu ADP receptorov (75, 76, 78). Výhodou tejto stratégie môže byť využitie odlišného metabolizmu a mechanizmu inhibície ADP receptora (reverzibilný vs ireverzibilný) jednotlivých nových antagonistov ADP receptorov a skutočnosť, že je naďalej podávaná liečba v odporúčaných dávkach, ktorých bezpečnosť bola overená v rozsiahlych klinických štúdiách. Rozhodnutie o definitívnej stratégii je však v súčasnosti založené len na individuálnom posúdení rizika/benefitu jednotlivých stratégií a na klinickej skúsenosti jednotlivých pracovísk.

Záver

Rezistencia na liečbu antagonistami ADP receptorov je u pacientov podstupujúcich PCI spojená s rizikom závažných nežiaducich ischemických príhod, vrátane trombózy stentu. Táto rezistencia môže byť identifikovaná pomocou viacerých dnes dostupných laboratórných metód, z nich najviac skúseností je k dispozícii s optickou a impedančnou agregometriou, testom VerifyNow® a meraním fosforylácie VASP prietokovou cytometriou. Nové antagonisy ADP receptorov dosahujú u pacientov s AKS silnejšiu inhibíciu funkcie trombocytov v porovnaní s klopido-grelom a zdá sa, že sú dobre použiteľné na zvládnutie rezistencie na klopido-grel. Otáznym stále zostáva význam rezistencie na liečbu novými antagonistami ADP receptorov v klinickej praxi a možnosti terapeutického ovplyvnenia tejto rezistencie. Táto otázka sa bude musieť definitívne zodpovedať v ďalších klinických štúdiách a metaanalýzach.

LITERATÚRA

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 7: 494–502.
2. Samoš M, Šimonová R, Kovář F, et al. Clopidogrel resistance in diabetic patient with acute myocardial infarction due to stent thrombosis. *Am J Emerg Med* 2014; 5: 461–465.
3. Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 5: 486–501.
4. Taubert D, Bouman HJ, van Werkum JW. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 21: 2249–2250.
5. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011; 305: 1097–1105.
6. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 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: 213–260.
7. 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.
8. Geisler T, Langer H, Wydymus M, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006; 20: 2420–2425.
9. Frontroth JP. Light transmission aggregometry. *Methods Mol Biol* 2013; 992: 227–240.
10. Madsen EH, Schmidt EB, Maurer-Spurej E, et al. Effects of aspirin and clopidogrel in healthy men measured by platelet aggregation and PFA-100. *Platelets* 2008; 19: 335–341.
11. 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: 1968–1977.
12. Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, et al. Comparison of methods to evaluate clopidogrel-mediated platelet inhibition after percutaneous intervention with stent implantation. *Thromb Haemost* 2009; 101: 333–339.
13. Velik-Salchner C, Maier S, Innerhofer P, et al. An assessment of cardiopulmonary bypass-induced changes in platelet function using whole blood and classical light transmission aggregometry: the results of a pilot study. *Anesth Analg* 2009; 108: 1747–1754.
14. Flechtenmacher N, Kämmerer F, Dittmer R, et al. Clopidogrel Resistance in Neurovascular Stenting: Correlations between Light Transmission Aggregometry, VerifyNow, and the Multiplate. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36: 1953–1958.
15. Liu L, Wong KS, Leng X, et al. CHANCE Investigators. Dual antiplatelet therapy in stroke and ICAS: Subgroup analysis of CHANCE. *Neurology* 2015; 85: 1154–1162.

16. Fedor M, Samoš M, Šimonová R, et al. Monitoring the efficacy of ADP inhibitor treatment in patients with acute STEMI post-PCI by VASP-P flow cytometry assay. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015; 4: 334–338.
17. 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; 2: 117–120.
18. Bolek T, Samoš M, Šimonová R, et al. Does Pantoprazole Affect the On-Treatment Platelet Reactivity in Patients With Acute STEMI Treated With ADP Receptor Blockers? A Pilot Prospective Study. *Am J Ther* 2017; 2: e162–e166.
19. Mueller T, Dieplinger B, Poelz W, et al. Utility of whole blood impedance aggregometry for the assessment of clopidogrel action using the novel Multiplate analyzer – comparison with two flow cytometric methods. *Thromb Res* 2007; 121: 249–258.
20. Velik-Salchner C, Maier S, Innerhofer P, et al. Point-of-care whole blood impedance aggregometry versus classical light transmission aggregometry for detecting aspirin and clopidogrel: the results of a pilot study. *Anesth Analg* 2008; 107: 1798–1806.
21. Sibbing D, Braun S, Morath T, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 849–856.
22. Consuegra-Sánchez L, López-Palop R, Cano P, et al. Assessment of high on-treatment platelet reactivity in patients with ischemic heart disease: concordance between the Multiplate and VerifyNow assays. *J Thromb Haemost* 2013; 2: 379–381.
23. Verdoia M, Barbieri L, Suryapranata H, et al. Switching from Clopidogrel to Prasugrel in patients undergoing PCI: A meta-analytic overview. *Platelets* 2016; 27: 93–104.
24. Lundström A, Wallén H, von Arbin M, et al. Clopidogrel Resistance after Minor Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack is Associated with Radiological Cerebral Small-Vessel Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 10: 2348–2357.
25. Bernlochner I, Jaitner J, Fries V, et al. High on-treatment platelet reactivity and outcomes after percutaneous endovascular procedures in patients with peripheral artery disease. *Vasa* 2016; 45: 155–161.
26. Shim CY, Yoon SJ, Park S, et al. The clopidogrel resistance can be attenuated with triple antiplatelet therapy in patients undergoing drug-eluting stents implantation. *Int J Cardiol* 2009; 134: 351–355.
27. Pinto Slottow TL, Bonello L, Gavini R, et al. Prevalence of aspirin and clopidogrel resistance among patients with and without drug-eluting stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009; 104: 525–530.
28. Jeong YH, Lee SW, Choi BR, et al. Randomized comparison of adjunctive cilostazol versus high maintenance dose clopidogrel in patients with high post-treatment platelet reactivity: results of the ACCEL-RESISTANCE (Adjunctive Cilostazol Versus High Maintenance Dose Clopidogrel in Patients With Clopidogrel Resistance) randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1101–1109.
29. Campo G, Fileti L, de Cesare N, et al. 3T/2R Investigators. Long-term clinical outcome based on aspirin and clopidogrel responsiveness status after elective percutaneous coronary intervention: a 3T/2R (tailoring treatment with tirofiban in patients showing resistance to aspirin and/or resistance to clopidogrel) trial substudy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1447–1455.
30. Jang J, Lim J, Chang K, et al. A comparison of INNOVANCE® PFA P2Y and VerifyNow P2Y₁₂ assay for the assessment of clopidogrel resistance in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Clin Lab Anal* 2012; 26: 262–266.
31. Fifi JT, Brockington C, Narang J, et al. Clopidogrel resistance is associated with thromboembolic complications in patients undergoing neurovascular stenting. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 716–720.
32. Nordeen JD, Patel AV, Darracott RM, et al. Clopidogrel Resistance by P2Y₁₂ Platelet Function Testing in Patients Undergoing Neuroendovascular Procedures: Incidence of Ischemic and Hemorrhagic Complications. *J Vasc Interv Neurol* 2013; 6: 26–34.
33. Leunissen TC, Peeters Weem SM, Urbanus RT, et al. High On-Treatment Platelet Reactivity in Peripheral Arterial Disease: A Pilot Study to Find the Optimal Test and Cut Off Values. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 52: 198–204.
34. Collet JP, Cuisset T, Rangé G, et al. ARCTIC Investigators. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012; 367: 2100–2109.
35. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2159–2164.
36. Bagai A, Peterson ED, McCoy LA, et al. Association of measured platelet reactivity with changes in P2Y₁₂ receptor inhibitor therapy and outcomes after myocardial infarction: Insights into routine clinical practice from the TREATment with ADP receptor iNhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) study. *Am Heart J* 2017; 187: 19–28.
37. Jung HJ, Sir JJ. Recurrent myocardial infarction due to one subacute and two very late thrombotic events of drug-eluting stent associated with clopidogrel resistance. *J Invasive Cardiol* 2011; 23: E15–E18.
38. Bouman HJ, van Werkum JW, Breet NJ, et al. A case-control study on platelet reactivity in patients with coronary stent thrombosis. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 909–916.
39. Rajendran S, Parikh D, Shugman I, et al. High on treatment platelet reactivity and stent thrombosis. *Heart Lung Circ* 2011; 20: 525–531.
40. Gaglia MA, Torguson R, Pakala R, et al. Correlation between light transmission aggregometry, VerifyNow P2Y₁₂, and VASP-P platelet reactivity assays following percutaneous coronary intervention. *J Interv Cardiol* 2011; 24: 529–534.
41. Fedor M, Šimonová R, Fedorová J, et al. Role of VASP phosphorylation assay in monitoring the antiplatelet therapy. *Acta Medica Martiniana* 2013; 13: 21–26.
42. Bouman HJ, Parlak E, van Werkum JW, et al. Which platelet function test is suitable to monitor clopidogrel responsiveness? A pharmacokinetic analysis on the active metabolite of clopidogrel. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 482–488.
43. Aleil B, Ravanat C, Cazenave JP, et al. Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 85–92.
44. Remková A, Janušicová A, Remko M. Is antiplatelet therapy always effective? *Vnitř Lék* 2012; 58: 904–914.
45. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Role of the T744C polymorphism of the P2Y₁₂ gene on platelet response to a 600-mg loading dose of clopidogrel in 597 patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Thromb Res* 2007; 120: 893–899.
46. Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1404–1411.
47. Bonello L, Paganelli F, Arpin-Bornet M, et al. Vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation analysis prior to percutaneous coronary intervention for exclusion of postprocedural major adverse cardiovascular events. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1630–1636.
48. Cuisset T, Frere C, Poyet R, et al. Clopidogrel response: head-to-head comparison of different platelet assays to identify clopidogrel non responder patients after coronary stenting. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103: 39–45.
49. El Ghannudi S, Ohlmann P, Meyer N, et al. Impact of P2Y₁₂ inhibition by clopidogrel on cardiovascular mortality in unselected patients treated by percutaneous coronary angioplasty: a prospective registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 648–656.
50. Zhang S, Lai X, Li W, et al. VASP phosphorylation and genetic polymorphism for clopidogrel resistance in Chinese patients with non-cardioembolic ischemic stroke. *Thromb Res* 2014; 134: 1272–1277.
51. Ari H, Ozkan H, Karacinar A, et al. The Effect of high-dose Clopidogrel treatment in patients with clopidogrel resistance (the EFFICIENT trial). *Int J Cardiol* 2012; 157: 374–380.
52. Collet JP, Hulot JS, Anzaha G, et al. CLOVIS-2 Investigators. High doses of clopidogrel to overcome genetic resistance: the randomized crossover CLOVIS-2 (Clopidogrel and Response Variability Investigation Study 2). *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 392–402.
53. Choi H, Ryu J, Seo H, et al. Is a high maintenance dose of clopidogrel suitable for overcoming clopidogrel resistance in patients? *Int J Clin Pharm* 2015; 37: 758–761.
54. Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS, et al. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y₁₂ assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. *Circulation* 2011; 124: 1132–1137.
55. Diodati JG, Saucedo JF, Cardillo TE, et al. Transferring from clopidogrel loading dose to prasugrel loading dose in acute coronary syndrome patients. High on-treatment platelet reactivity analysis of the TRIPLET trial. *Thromb Haemost* 2014; 112: 311–322.
56. Valenti R, Marcucci R, Comito V, et al. Prasugrel in Clopidogrel Nonresponders Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The RECLOSE-3 Study (Responsiveness to Clopidogrel and Stent Thrombosis). *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 1563–1570.
57. Park SD, Lee MJ, Baek YS, et al. Randomised trial to compare a protective effect of Clopidogrel Versus Ticagrelor on coronary Microvascular injury in ST-segment Elevation myocardial infarction (CV-TIME trial). *EuroIntervention* 2016; 12: e964–e971.
58. Yao G, Su G, Li K, et al. Comparative study of ticagrelor and clopidogrel in therapeutic effect of acute myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Saudi J Biol Sci* 2017; 24: 1818–1820.
59. Sardella G, Calcagno S, Mancone M, et al. Comparison of therapy with Ticagrelor, Prasugrel or high Clopidogrel dose in PCI patients with high on treatment platelet reactivity and genotype variation. TRIPLETE RESET trial. *Int J Cardiol* 2015; 194: 60–62.
60. Behr T, Kuch B, Behr W, et al. Optimizing of thienopyridine therapy by multiple electrode platelet aggregometry in clopidogrel low responders undergoing PCI. *Clin Res Cardiol* 2011; 100: 907–914.
61. Kim BK, Oh SJ, Yoon SJ, et al. A randomized study assessing the effects of pretreatment with cilostazol on periprocedural myonecrosis after percutaneous coronary intervention. *Yonsei Med J* 2011; 52: 717–726.
62. Ha SJ, Kim SJ, Hwang SJ, et al. Effect of cilostazol addition or clopidogrel doubling on platelet function profiles in diabetic patients undergoing a percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis* 2013; 24: 690–697.

63. Alexopoulos D, Dimitropoulos G, Davlourou P, et al. Prasugrel overcomes high on-clopidogrel platelet reactivity post-stenting more effectively than high-dose (150-mg) clopidogrel: the importance of CYP2C19*2 genotyping. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 403–410.
64. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors improve outcome after coronary stenting in clopidogrel nonresponders: a prospective, randomized study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1: 649–653.
65. Akkus NI, Rajpal S, Agnani S. Successful use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitor, heparin, and IABP during PCI in a post-neurosurgical patient with STEMI and cardiogenic shock due to very late bare-metal stent thrombosis. *J Invasive Cardiol* 2012; 24: 76–78.
66. Wessler JD, Saldana F, Giugliano RP. Bridging therapy after recent stent implantation: case report and review of data. *Cardiovasc Revasc Med* 2012; 13: 30–38.
67. Alexopoulos D, Pappas C, Sfintou D, et al. Cangrelor in Percutaneous Coronary Intervention: Current Status and Perspectives. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2018; 23: 13–22.
68. Eisen A, Harrington RA, Stone GW et al. CHAMPION Investigators. Cangrelor compared with clopidogrel in patients with prior myocardial infarction - Insights from the CHAMPION trials. *Int J Cardiol* 2018; 250: 49–55.
69. Selhorst G, Schmidler F, Ott A, et al. Platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome treated with prasugrel or ticagrelor in comparison to clopidogrel: a retrospective pharmacodynamic analysis. *Platelets* 2018; 9: 1–7.
70. Alexopoulos D. Prasugrel resistance: fact or fiction. *Platelets* 2012; 23: 83–90.
71. Samoř M, Fedor M, Kovář F, et al. Prasugrel loading dose in diabetic patients with acute STEMI - Always sufficiently effective? Observation in two cases and review of current knowledge. *Cor et Vasa* 2014; 56: e388–e395.

72. Samoř M, Fedor M, Kovář F, et al. The Impact of Type 2 Diabetes on the Efficacy of ADP Receptor Blockers in Patients with Acute ST Elevation Myocardial Infarction: A Pilot Prospective Study. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 2909436.
73. Lemesle G, Schurtz G, Bauters C, et al. High on-treatment platelet reactivity with ticagrelor versus prasugrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 931–942.
74. Silvano M, Zambon CF, De Rosa G, et al. A case of resistance to clopidogrel and prasugrel after percutaneous coronary angioplasty. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31: 233–234.
75. Fiore M, Horovitz A, Pons AC, et al. First report of a subacute stent thrombosis in a prasugrel resistant patient successfully managed with ticagrelor. *Platelets* 2014; 25: 636–638.
76. Orban M, Riegger J, Joner M et al. Dual thienopyridine low-response to clopidogrel and prasugrel in a patient with STEMI, cardiogenic shock and early stent thrombosis is overcome by ticagrelor. *Platelets* 2012; 23: 395–398.
77. Musallam A, Lev EI, Roguin A. Stent thrombosis in a patient with high on-treatment platelet reactivity despite ticagrelor treatment. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015; 4: 85–87.
78. Ramotowski B, Žuk A, Budaj A. Repetitive stent thrombosis in a patient with suspected allergy to aspirin and multiple switch between clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor. *Kardiologia* 2017; 75: 614.
79. Morgan KP, More RS, Chauhan A. The use of ticagrelor in a patient at increased risk of stent thrombosis resistant to multiple thienopyridines. *Cardiology* 2011; 119: 88–89.

SOLEN MEDICAL EDUCATION

předplatné časopisu Intervenční a akutní kardiologie



MLADÍ LÉKAŘI

50% SLEVA
280 Kč

Fandíme mladým lékařům,
a proto předplatitelé do 35 let získají 50% slevu.

Stačí jen při objednávce
do poznámky uvést rok narození.



TÍŠTĚNÝ ČASOPIS

4 čísla / rok
560 Kč

Přístup k aktuálnímu číslu
na www.iakardiologie.cz

Supplementa a odborné publikace
Aktuální informace o připravovaných kongresech



ELEKTRONICKÁ VERZE

4 čísla / rok
420 Kč

Elektronická verze se slevou 25 %
k zakoupení na www.alza.cz/media

Čtěte nás na počítači nebo
na mobilních zařízeních

OBJEDNÁVEJTE

na webu www.iakardiologie.cz | e-mailem předplatne@solen.cz | telefonem 585 204 335

