

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). Klopido-grel, 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 klopido-grelu 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 klopido-grelu. 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 klopido-grelom (tzv. klopido-grelová rezistencia) bola opakovane identifikovaná ako nezávislý prediktor ischemických nežiadúcich príhod u pacientov podstupujúcich PCI (5, 7), vrátane rizika trombózy stentu po PCI (8). Fenomén klopido-grelovej rezistencie je navyše častý u pacientov podstupujúcich PCI. V štúdií GRAVITAS (5), ktorá randomizovala 2 214 pacientov s klopido-grelovou rezistenciou k štandardnej alebo vysokodávkovanej liečbe klopido-grelom, bola klopido-grelová rezistencia v štandardnom ramene identifikovaná na 30. deň liečby až u 62% liečených pacientov. Vysoká reaktivita trombocytov na liečbe klopido-grelom bola spojená s rizikom nežiaducich ischemických príhod aj v tejto štúdií.

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

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

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 rezistencie 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 špecificitu 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 klopido-grelu 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).

Impedačná agregometria (Multiplate) predstavuje ďalšiu laboratórnu metódu použiteľnú v detekcii rezistencie 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. Impedačná agregometria bola testovaná u pacientov po inicializácii liečby klopido-grelom a na chronickej liečbe klopido-grelom (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 cieвне 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 cieвные 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-