

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 klopidogrelu (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 klopidogrelom (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 (klopidogrelu),
- 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 klopidogrelom úpravou dávkovania klopidogrelu

Stratégia individualizácie (navýšenia) dávkovania klopidogrelu bola prvou stratégiou overovanou v klinických štúdiách u pacientov s klopidogrelovou rezistenciou. Štúdia EFFICIENT (51) porovnávala efekt vysokodávkovanej liečby klopidogrelom na výskyt nežiaducich klinických príhod u pacientov po PCI. V tejto štúdii bolo 94 pacientov s klopidogrelovou rezistenciou randomizovaných buďto k štandardnej liečbe klopidogrelom (75 mg/deň) alebo k vysokodávkovanej liečbe klopidogrelom (150 mg/deň). Táto štúdia preukázala, že liečba vysokodávkovaným klopidogrelom bola efektívnejšia v prevencii nežiaducich kardiovaskulárnych príhod ako štandardná liečba klopidogrelom. Collet et al (52) však poukázali na skutočnosť, že efekt navýšenia dávkovania klopidogrelu na prekonanie klopidogrelovej rezistencie môže byť závislý od konkrétneho genotypu CYP 2C19. Autori na práci u mladších pacientov po prekonanom IM majúciach klopidogrelovú rezistenciu demonštrovali, že klopidogrelová rezistencia môže byť prekonaná zvýšenou dávkou klopidogrelu u heterozygotov pre alelu CYP 2C19*2, ale nie u homozygotov pre túto alelu. Choi et al (53) preukázali, že vysokodávkovaná liečba klopidogrelom bola schopná dosiahnuť dostatočnú odpoveď u 48 % pacientov s rezistenciou na štandardnú liečbu klopidogrelom (t. j. u 52 % pacientov sa týmto režimom nepodarilo klopidogrelovú rezistenciu ovplyvniť). Definitívne zodpovedanie otázky, či možno ovplyvnením klopidogrelovej rezistencie individualizáciou dávkovania klopidogrelu zlepšiť klinický efekt liečby (redukovať výskyt nežiaducich príhod) priniesli výsledky štúdie GRAVITAS (5). Táto multicentrická štúdia randomizovala celkovo 2 214 pacientov s klopidogrelovou 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 klopidogrelom (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 klopidogrelom nevedla k signifikantnej redukcii výskytu nežiaducich klinických príhod (2,3 % v ramene s vysokodávkovaným klopidogrelom vs 2,3 % v ramene so štandardne dávkovaným klopidogrelom; $p = 0,97$). Liečba vysokodávkovaným klopidogrelom teda v štúdii GRAVITAS neznižila 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 liečbu klopidogrelom. 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 klopidogrelová rezistencia bola spojená s rizikom vzniku ischemických príhod aj v štúdii GRAVITAS; a že v uvedenej štúdii nezlyhalo