

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

Stratégia individualizovaného/modifikovaného dávkovania klopidogrelu teda nie je univerzálnou stratégiou na zvládnutie klopidogrelovej rezistencie a jej použitie môže byť zvažované len u vybraných jedincov s klopidogrelovou rezistenciou.

### Preklopenie rezistencie na liečbu klopidogrelom 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 potencióálne 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 klopidogrelom) bola preukázaná aj v našej predchádzajúcej práci v skupine neselektovaných pacientov s akútnym STEMI podstupujúcich pPCI (16). Stratégia zmeny liečby klopidogrelom (spolu so stratégiou pridania antagonistu GP IIb/IIIa receptorov na krátkodobé preklopenie klopidogrelovej rezistencie) bola s úspechom využitá aj v nami popísanom prípade pacienta s trombózou stentu po PCI pri dokázanej klopidogrelovej 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 štúdiu u pacientov s rezistenciou na štandardnú liečbu klopidogrelom preukázali, že zmena liečby na prasugrel viedla k signifikantne lepšej inhibícii trombocytov ako vysokodávkovaná liečba klopidogrelom (150 mg denne). V štúdiu TRIplet (55) bolo preukázané, že podanie nasýcovacej dávky prasugrelu u pacientov, ktorí neodpovedali na 600 mg nasýcovaciu dávku klopidogrelu viedlo k dosiahnutiu kompletnej odpovede do 72 hod. Valenti et al (56) v nerandomizovanej štúdiu zahrňujúcej 302 pacientov s klopidogrelovou rezistenciou, ktorí boli následne liečení prasugrelom (10 mg/deň) zistili, že klopidogrelová 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 klopidogrelovou rezistenciou (definovanou >208 PRU pri teste VerifyNow®), z ktorých 80 bolo liečených zmenou klopidogrelu 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 klopidogrelom. Výhodu stratégie zmeny antagonistu ADP receptorov mala definitívne potvrdiť randomizovaná klinická štúdia TRIGGER-PCI (35), ktorá randomizovala 423 pacientov s klopidogrelovou 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 klopidogrelom (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 štúdiu 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 klopidogrelom 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 klopidogrelovej rezistencie (17). Liečba tikagrelom v porovnaní s klopidogrelom bola v malej randomizovanej štúdiu u pacientov s akútnym STEMI podstupujúcich pPCI (57) efektívnejšia pri znížení mikrovaskulárneho poškodenia myokardu. Yao et al (58) v nerandomizovanej štúdiu porovnali liečbu tikagrelom s liečbou vysokodávkovaným klopidogrelom (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 klopidogrelom u pacientov s rezistenciou na štandardnú liečbu klopidogrelom. Autori tejto práce randomizovali 81 pacientov rezistentných na liečbu klopidogrelom aj po jej mesačnom podávaní k liečbe prasugrelom (27 pacientov), tikagrelom (27 pacientov) alebo vysokodávkovaným klopidogrelom (27 pacientov) a zistili, že 15 dní trvajúca liečba prasugrelom a tikagrelom dosiahla signifikantne potentnejšiu inhibíciu trombocytov ako liečba vysokodávkovaným klopidogrelom (prasugrel vs klopidogrel  $p = 0,008$ ; tikagrelor vs klopidogrel  $p = 0,032$ ), 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 klopidogrelom 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 štúdiu bolo 70 pacientov s klopidogrelovou 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