

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 klopidogrelovou 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 klopidogrel 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 klopidogrelovou 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 klopidogrelovou rezistenciou.

Preklopenie rezistencie na liečbu klopidogrelom pridaním ďalšieho protidoštičkového lieku

Stratégia prídania **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 klopidogrelovou rezistenciou podstupujúcich PCI prospektívne randomizovaných buďto k štandardnej liečbe (75 pacientov) alebo k prídaniu 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 prídania antagonistu GP IIb/IIIa receptorov (spolu so stratégiou zmeny liečby klopidogrelom na prasugrel) bola použitá na krátkodobé preklopenie klopidogrelovej 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 klopidogrelom 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 klopidogrelovou rezistenciou doteraz nebola overovaná v žiadnej klinickej štúdii. Doteraz tiež neexistuje žiadna kazuistika o použití kangreloru na zvládnutie klopidogrelovej rezistencie. Uvedená skutočnosť môže byť spôsobená aj tým, že kangrelor bol len recentne uvedený do klinickej praxe a že jeho dostupnosť je stále malá. V analýze štúdií CHAMPION (68) však liečba kangrelorom u pacientov po predchádzajúcom IM podstupujúcich PCI (v porovnaní s liečbou klopidogrelom) 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 klopidogrelovej rezistencie u pacientov podstupujúcich PCI.

Existuje tiež niekoľko štúdií skúmajúcich prídanie selektívneho inhibítora fosfodiesterázy 3 **cilostazolu** (lieku s protidoštičkovým a vazodilatačným účinkom) k liečbe klopidogrelom u pacientov s klopidogrelovou 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 klopidogrelovou rezistenciou randomizovaných buďto k prídaniu cilostazolu alebo k liečbe navýšenou dávkou klopidogrelu (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 klopidogrelom signifikantne znížila výskyt klopidogrelovej 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 prídanie 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. Prídanie cilostazolu k liečbe klopidogrelom 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 nasýcovacej 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.