

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 liečbe tikagrelom a prasugrelom však pravdepodobne existuje. Túto skutočnosť preukázala metaanalýza 14 štúdií zahrňujúcich 1 822 pacientov (805 pacientov liečených tikagrelom a 1 017 pacientov liečených prasugrelom) publikovaná Lemeslem 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 mutané 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 tikagrelom, 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.