

Testování účinnosti protidestičkové terapie – zkušenosti jednoho centra

Platelet function testing – a single centre experience

Pavol Vigláš^{1,2}, Filip Cihlář¹, Pavla Bradáčová³, Aleš Hejčl⁴, David Černík⁵, Jan Raupach², Lucie Lejnarová¹

¹Radiologická klinika FZS UJEP a Krajské zdravotní a.s. – Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

²Radiologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

³Oddělení klinické hematologie, Krajská zdravotní a.s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

⁴Neurochirurgická klinika FZS UJEP a Krajské zdravotní a.s. – Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

⁵Neurologické oddělení, Krajská zdravotní a.s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

Hlavní stanovisko práce

Zhodnotit laboratorní účinnost nejčastěji používaných protidestičkových léčiv. Posoudit efektivitu změněné léčby u pacientů, u kterých jsme zjistili rezistenci (HTPR – high on-treatment residual reactivity).

SOUHRN

Vigláš P, Cihlář F, Bradáčová P, Hejčl A, Černík D, Raupach J, Lejnarová L. Testování účinnosti protidestičkové terapie – zkušenosti jednoho centra

Cíl: Zhodnocení laboratorní účinnosti námi nejčastěji používaných protidestičkových léčiv: kyseliny acetylsalicylové (ASA), clopidogrelu a ticagreloru. Posouzení efektivity ticagreloru jako alternativní léčby u pacientů, kterým jsme zjistili *in vitro* rezistenci, neboli HTPR (high on-treatment platelet reactivity) na clopidogrel.

Metodika: V našem souboru byla testována účinnost protidestičkových léčiv metodou light transmission aggregometry (LTA) od 16. září 2020 do 5. prosince 2022. Byla sledována účinnost léčby u pacientů převedených na alternativní léčivo a byla hodnocena úspěšnost změny terapie.

Výsledky: Ve sledovaném období bylo otestováno celkem 529 krevních vzorků, v případě clopidogrelu (n = 216), ticagreloru (n = 59) a ASA (n = 254). Účinnost léčby clopidogrelem byla 45,4 %, resp. ticagrelem 93,2 % (p < 0,000). V případě převedení z clopidogrelu na ticagrelor byla léčba úspěšná u 49 z 54 pacientů (90,7 %).

Závěr: U testovaných protidestičkových léčiv byly prokázány statisticky významné rozdíly v dosažené účinnosti. V případě clopidogrelu je ticagrelor vhodnou alternativou statisticky významně redukcí výskytu HTPR. Zařazením testování účinnosti protidestičkové léčby do algoritmu endovaskulárních výkonů lze významně snížit počet pacientů s HTPR

Major statement

To evaluate the laboratory effectiveness of the most used antiplatelet drugs To assess the effectiveness of the changed treatment in patients in whom we found resistance (HTPR – high on-treatment residual reactivity).

SUMMARY

Vigláš P, Cihlář F, Bradáčová P, Hejčl A, Černík D, Raupach J, Lejnarová L. Platelet function testing – a single centre experience

Purpose: Evaluation of the laboratory effectiveness of the antiplatelet drugs we use: clopidogrel, ticagrelor, aspirin. Assessment of the effectiveness of ticagrelor as an alternative treatment in patients with *in vitro* resistance, or HTPR (high on-treatment platelet reactivity) to clopidogrel.

Methods: In our set of patients, the effectiveness of antiplatelet drugs was tested using the light transmission aggregometry (LTA) method from 16. 9. 2020 to 5. 12. 2022. The effectiveness of treatment in patients switched to an alternative medicine was monitored and the success of the change in therapy was evaluated.

Results: In the monitored period, a total of 529 blood samples were tested for clopidogrel (n = 216), ticagrelor (n = 59) and aspirin (n = 254). The efficacy of clopidogrel treatment was 45.4 %. On the other hand, the efficacy of ticagrelor was 93.2 %, statistically significantly higher (p < 0.000). In case of conversion from clopidogrel to ticagrelor, treatment was successful in 49 of 54 patients (90.7 %).

Conclusion: For the antiplatelet drugs tested, statistically significant differences in the effectiveness were demonstrated. In the case of clopidogrel, ticagrelor is a suitable alternative, significantly reducing incidence of HTPR. The number of patients with HTPR

Přijato: 20. 4. 2023

Korespondenční adresa:

MUDr. Pavol Vigláš
Radiologická klinika Fakulty zdravotnických studií UJEP a
Krajské zdravotní a.s. – Masarykovy nemocnice
v Ústí nad Labem, o.z.
Sociální péče 3316/12a, 400 13 Ústí nad Labem
e-mail: viglasp@lfhk.cuni.cz

Konflikt zájmů: žádný.

podstupujících implantaci stentů/flow-diverterů.

Klíčová slova: ASA, clopidogrel, HTPR, protideštičková léčba, ticagrelor, tromboembolické komplikace.

ÚVOD

Trombocyty (krevní destičky) hrají významnou roli ve fyziologické hemostáze a formaci trombu. Agregace destiček je hlavní patofyziologický faktor vedoucí ke vzniku cerebrovaskulárních ischemických příhod, akutního koronárního syndromu či jiných periferních vaskulárních onemocnění. Protideštičková terapie tedy hraje velice důležitou úlohu v prevenci a léčbě těchto onemocnění (1).

Kyselina acetylsalicylová (ASA) je nejčastěji používané protideštičkové léčivo. Je to ireverzibilní inhibitor cyklooxygenázy 1, který inhibuje tvorbu tromboxanu A₂, podporující agregaci trombocytů (2). Je široce dostupná, dobře tolerovaná a její využití je podpořeno rozsáhlými klinickými studiemi. Vzhledem k tomu, že ASA cílí pouze na COX-1 receptory a aktivace destiček může probíhat i jinými cestami, vyžadují se účinky dalších léčiv k zajištění plné protideštičkové funkce (3, 4). Duální protideštičková terapie (DAT) se skládá z kyseliny acetylsalicylové a léčiva, klasifikovaného jako antagonisty P2Y₁₂ receptoru. P2Y₁₂ receptor je fyziologicky aktivován adenosindifosfátem (ADP) a po aktivaci působí na stabilitu a růst trombu (4). Nejrozšířenější DAT je kyselina acetylsalicylová a clopidogrel. DAT se používá hlavně k prevenci tromboembolických příhod, nicméně i přes léčbu, riziko u některých pacientů přetrvává. Během endovaskulárních výkonů je zvýšené riziko spojeno nejen s rozdílnými vlastnostmi používaného instrumentária, ale i ve výrazné interindividuální variabilitě odpovědi na protideštičkovou léčbu, zejména v případě clopidogrelu. Variabilita clopidogrelu je podmíněna hlavně genetickým polymorfismem a interakcí s jinými léčivy. Svoji roli hrají i klinické faktory a komorbidity, které snižují účinnost léčby (3, 4). Výsledkem je fenomén, který se nazývá high on-treatment platelet reaktivita (HTPR) (1–3). Vysoká prevalence HTPR u léčby clopidogrelem vedla

undergoing stent/flow diverter implantation can be significantly reduced by including platelet function testing in the algorithm of endovascular procedures.

Key words: aspirin, clopidogrel, HTPR, antiplatelet therapy, ticagrelor, thromboembolic complications.

k uvedení nových orálně používaným antagonistům P2Y₁₂ receptoru: prasugrelu a ticagreloru (2, 3). Ticagrelor na rozdíl od clopidogrelu a prasugrelu nepotřebuje ke své účinnosti metabolickou aktivaci a jediný se reverzibilně váže na receptor P2Y₁₂ (3, 4). Užití prasugrelu limituje kontraindikace u pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky. Pacienty s HTPR při protideštičkové léčbě můžeme též označit jako non-/low-responders neboli rezistentní. Tato rezistence může být klasifikována nejen *in vitro*, ale i jako klinický fenomén (5). Klinicky lze rezistenci definovat jako selhání prevence tromboembolických příhod, což můžeme označit i za selhání léčby (4, 6).

In vitro se funkce destiček stanovuje různými laboratorními metodami, nejčastěji pomocí light transmission aggregometry (LTA), Multiplate® a VerifyNow®. Rutinní testování účinnosti protideštičkové léčby může být nápomocné při identifikaci pacientů s HTPR, kteří jsou kandidáty pro změnu terapie (7, 8). Bylo prokázáno snížené riziko tromboembolických příhod u testovaných pacientů s nekrvácejícím aneurysmatem léčeným implantací stentu či flow-diverteru (9). Někteří autoři doporučují testování účinnosti protideštičkové léčby při každé implantaci intrakraniálního stentu či flow-diverteru (10).

Incidence rezistence na clopidogrel se pohybuje od 21 % do 53 % u pacientů podstupujících neurointervenční zákroky (3). Rezistence na další antagonisty P2Y₁₂ receptory nepřesahuje 10 % (11). Studie popisující incidenci rezistence na ASA jsou velmi heterogenní. Vliv na předpokládanou prevalenci má kromě dávky i samotná definice rezistence, resp. určení hraničních hodnot (6, 12). Incidence rezistence na ASA se pohybuje v rozmezí 5–45 % (6, 13).

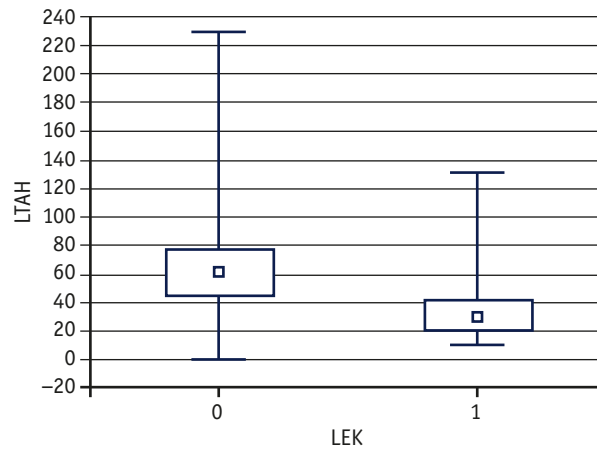
Cílem práce je zhodnocení laboratorní účinnosti námi používaných protideštičkových léčiv: ASA, clopidogrelu

a ticagreloru a posouzení efektivity změněné léčby u pacientů, kterým jsme zjistili rezistenci (HTPR – high on-treatment platelet reactivity).

METODIKA

V naší studii jsme retrospektivně hodnotili *in vitro* účinnost protidestičkové léčby u pacientů Neurochirurgické kliniky a Neurologického oddělení Masarykovy nemocnice, KZ a.s. od 16. září 2020 do 5. prosince 2022. Dominantním důvodem testování byla indikace k endovaskulárnímu výkonu s implantací stentu či flow-diverteru. Mezi další důvody patřila např. recidiva ischemické cévní mozkové příhody na zavedené protidestičkové terapii. Zahrnuti byli pacienti, kteří užívali DAT ASA + clopidogrel či ASA + ticagrelor, dále pacienti, u nichž byl clopidogrel nahrazen ticagrelorem, a pacienti případně užívajících ASA samostatně. Celkem bylo provedeno 529 testů. V případě clopidogrelu pacienti užívali dávku 75 mg/den, u ASA užívali dávku 100 mg/den. Obvyklá doba léčby před testováním byla 7 dnů. Všichni pacienti, kteří užívali léčbu méně než 4 dny, byli vyřazeni. Ticagrelor sloužil jako alternativa ke clopidogrelu v případě zjištěné HTPR. V ojedinělých případech byla indikována léčba ticagrelorem primárně (typicky u implantace flow-diverterů). Léčba byla zahájena sytící dávkou 180 mg ticagreloru, která byla podávána 1 den před testováním a následovala standardní léčba 90 mg 2krát denně. V případě zjištěné HTPR u ASA jsme nepřistupovali k nasazení alternativního léčiva.

Měření LTA bylo provedeno v plazmě bohaté na destičky (PRP) za použití turbidimetrické metody na agregometru ATRACT 4004 (LABiTec, Ahrensburg, Germany). Vzorek nesrážlivé krve byl odebrán do 0,109 M citrátu sodného v poměru 1 : 9 (jeden díl citrátu + devět dílů krve). Následně byl vzorek centrifugován 10 minut při 150 g. Pro přípravu plazmy chudé na destičky (PPP) pro blank byl vzorek centrifugován 10 minut při 2500 g. Ze získané PRP byl stanoven počet trombocytů, optimální rozmezí pro počet trombocytů v PRP bylo stanoveno $150\text{--}600 \times 10^9/\text{L}$. Pokud byl počet trombocytů $> 600 \times 10^9/\text{L}$, byla provedena úprava počtu trombocytů na $350 \times 10^9/\text{L}$ pomocí fyziologického roztoku. Pokud



Graf 1. Rozložení absolutních hodnot výsledků účinnosti protidestičkové léčby metody LTA

0 – rozložení absolutních hodnot výsledků při léčbě clopidogrelem, 1 – rozložení absolutních hodnot výsledků při léčbě ticagrelorem

Graph 1. Distribution of the platelet function test results, in absolute values, using LTA method

0 – distribution of the platelet function test results of clopidogrel treatment, 1 – distribution of the platelet function test results of ticagrelor treatment

byl počet trombocytů $< 150 \times 10^9/\text{L}$, byl výsledek vydán s komentářem, že agregace trombocytů může být falešně ovlivněná nízkým počtem trombocytů. Pro měření LTA byly použity induktory adenosin difosfát v koncentraci v kyvetě 4 $\mu\text{mol/L}$ a kyselina arachidonová (ACA) v koncentraci v kyvetě 1 mmol/L (Hyphen BioMed, Paris, France). Při samotném měření se pipetovalo 140 μl citrátové PRP do temperované měřící kyvety na 37 °C s vloženým magnetickým míchadlem. Agregace byla zahájena přidáním 20 μl ADP nebo ACA za neustálého míchání při 250 g. Při tvorbě destičkových agregátů dochází v kyvetě k postupnému vyčerpání PRP a vzestupu světelné transmise, jejíž změna je zaznamenávána do agregační křivky. Agregace byla měřena 10 minut. Výsledky agregace byly vydány jako maximální amplituda v %.

Účinnost antiagregační léčby pro pacienty léčené kyselinou acetylsalicylovou při použití induktoru kyseliny arachidonové (ACA) 1 mmol/L byla stanovena v rozmezí 0–20 %. Léčba clopidogrelem nebo ticagrelorem byla hodnocena jako účinná při A_{max} pod referenčním rozmezím pro neléčené pacienty, které činí pro ADP 60–104 % (s dávkou použitého ADP agonisty 4 $\mu\text{mol/L}$). Hodnotili jsme změny při změně hranic účinnosti ze 60 % na 70 %, resp. 80 %. Ke statistické analýze byl použit software STATISTICA. Normalita dat byla testována Kolmogorovým-Smirnovovým testem normality. Metrické veličiny vesměs nemají normální rozdělení a v další statistické analýze byl použit Mannův-Whitneyův test. Pro testování závislosti nominálních veličin byl použit Pearsonův χ^2 -test.

VÝSLEDKY

Soubor tvořilo 529 testů, kde jsme pomocí metody LTA hodnotili účinnost protidestičkového léčiva. Soubor tvořily testy od 336 mužů (63,5 %) s mediánem věku 72 let. Žen bylo 137 (36,5 %) s mediánem věku 74 let. Mezi oběma pohlavími není statisticky významný rozdíl ve věkové distribuci ($p = 0,52$).

Byla sledována *in vitro* úspěšnost protidestičkové léčby clopidogrelem, ticagrelorem a ASA. Účinnost ASA byla hodnocena 254 testy a v 64,4 % byla prokázána účinnost. Provedeno bylo 216 testů u léčby clopidogrelem. *In vitro* úspěšnost léčby byla prokázána ve 45,4 % testů. Ticagrelor byl testován 59krát. Úspěšnost léčby ticagrelorem byla dosažena u 93,2 % pacientů. Prokázali jsme statisticky významný rozdíl v účinnosti ve prospěch ticagreloru proti clopidogrelu ($p < 0,000$). Rozložení absolutních hodnot je demonstrováno v grafu 1.

Hodnotili jsme při testování clopidogrelu a ticagreloru vliv metodologického posunu hraniční hodnoty účinnosti z 60 % na 70 %, resp. 80 %. Účinnost clopidogrelu se v takové situaci zvýšila ze 45,4 % na 64,4 %, resp. 81,9 % pacientů. Stejný efekt byl pozorován u ticagreloru, kdy účinnost stoupá z 93,2 % na 96,6 %, resp. 98,3 %. U obou testovaných vyšších hodnot hranice účinnosti přetrvává významný statistický rozdíl mezi clopidogrelem a ticagrelorem ($p = 0,000$, resp. $p = 0,001$).

Hodnotili jsme i úspěšnost převedení u pacienta rezistentního na clopidogrel na alternativní léčbu ticagrelorem. Úspěšnost převedení z clopidogrelu

Tab. 1. Analýza úspěšnosti léčby při původních referenčních rozmezích účinnosti (ADP pod 60 % A_{max}, ACA pod 20 % A_{max})

Table 1. Analysis of treatment success at original efficacy reference ranges (ADP below 60 % A_{max}, ACA 20 % A_{max})

Lék	LTA ⁻	LTA ⁺	N
clopidogrel	118 (54,6%)	98 (45,4%)	216
ticagrelor	4 (6,8%)	55 (93,2%)	59
ASA	90 (35,4%)	164 (64,6%)	254

V závorkách jsou uvedeny procenta úspěšnosti léčby (%).

Treatment success percentages are given in parentheses (%).

LTA⁻ – laboratorně neúčinná léčba/treatment failure, LTA⁺ – laboratorně účinná léčba/treatment success, N – celkový počet testů/total number of tests, ASA – kyselina acetylsalicylová/aspirin

Tab. 2. Analýza úspěšnosti léčby při alternativním referenčním rozmezí účinnosti (ADP pod 70 % A_{max})

Table 2. Analysis of treatment success at alternative efficacy reference ranges (ADP below 70 % A_{max})

Lék	LTA ⁻	LTA ⁺	N
clopidogrel	77 (35,6%)	139 (64,4%)	216
ticagrelor	2 (3,4%)	57 (96,6%)	59

V závorkách jsou uvedeny procenta úspěšnosti léčby (%).

Treatment success percentages are given in parentheses (%).

LTA⁻ – laboratorně neúčinná léčba/treatment failure, LTA⁺ – laboratorně účinná léčba/treatment success, N – celkový počet testů/total number of tests

Tab. 3. Analýza úspěšnosti léčby při alternativním referenčním rozmezí účinnosti (ADP pod 80 % A_{max})

Table 3. Analysis of treatment success at alternative efficacy reference ranges (ADP below 80 % A_{max})

Lék	LTA ⁻	LTA ⁺	N
clopidogrel	39 (18,1%)	177 (81,9%)	216
ticagrelor	1 (1,7%)	58 (98,3%)	59

V závorkách jsou uvedeny procenta úspěšnosti léčby (%).

Treatment success percentages are given in parentheses (%).

LTA⁻ – laboratorně neúčinná léčba/treatment failure, LTA⁺ – laboratorně účinná léčba/treatment success, N – celkový počet testů/total number of tests

na ticagrelor byla u 49 z 54 pacientů (90,7 %).

DISKUSE

V naší práci jsme prokázali statisticky významný rozdíl v *in vitro* účinnosti protidestičkové léčby z pohledu použitého léčiva. V případě léčby clopidogrelem se vyskytuje vysoký počet pacientů s HTPR. U ticagreloru jsme potvrdili výrazně nižší incidenci HTPR a je vhodnou alternativou clopidogrelu. Výsledky účinnosti léčby ASA potvrdily již známé meze incidence.

K účinné prevenci tromboembolických příhod během endovaskulárních výkonů je potřebné správně identifikovat pacienty, kterým by neúčinná protidestičková léčba mohla způsobit např. trombózu či okluzi implantovaného stentu nebo ischemickou cévní mozkovou příhodu. Mnozí autoři označují LTA jako zlatý standard v hodnocení účinnosti protidestičkové léčby (3, 5,

10, 14, 15). Důvodem je, že poskytuje komplexní hodnocení funkce krevních destiček při diagnostice vícečetných onemocnění spojených s poruchou destiček či krvácivých chorob (3). Zároveň ale autoři připouštějí metodologické odlišnosti, které mohou vést k různým hodnotám prevalence „rezistentních“ pacientů. Mezi hlavní rozdíly patří dávka použitého agonisty, která je u ADP obvykle 5–20 μmol/l (16) a u ACA 1 mmol/l (6), druh antikoagula (citrát nebo hirudin) a hraniční hodnota výsledku LTA v %, určující hranici rezistence (16). Různé studie (při použití ADP agonisty) používají jako hranici rezistence inhibice destiček < 80 % či < 70 %. V naší laboratoři byla hranice nastavena na < 60 %, což používaly i jiné studie (17). Zvýšení hraniční hodnoty pro účinnost na 70 %, resp. 80 % by vedlo ke zvýšení počtu pacientů s účinnou léčbou. Účinnost clopidogrelu by se v takové situaci posunula ze 45,4 % až na 81,9 %. Obdobně by to bylo u ticagreloru, kdy účinnost stoupá

z 93,2 % až na 98,3 %. Přetrvává tedy významný statistický rozdíl mezi oběma léky. Metoda LTA se používá i jako referenční k novějším metodám, jako jsou např. Multiplate (Roche Diagnostics), Platelet Works (Helena Laboratories) či IMPACT-R (Daned SA) (3, 9, 10). Další autoři nedoporučují používat metodu LTA právě pro chybějící standardizaci mezi laboratořemi a časově náročný proces přípravy (3). Ideální testování by mělo být rychlé, vyžadující malý objem krevního vzorku, s jednoduchou manipulací a dobře korelující s LTA. Toto může splňovat semiautomatický test Multiplate, který je lépe reprodukovatelný. Další alternativou může být automatizovaná metoda VerifyNow (3, 10). Nicméně je třeba zdůraznit, že v práci Flechtenmachera porovnávací všechny tři metody byla jejich shoda jen částečná. Rezistence clopidogrelu dosahovala okolo 50 % a výsledky LTA korelovaly s tromboembolickými komplikacemi více než u VerifyNow a Multiplate (18).

Sledovali jsme činnost clopidogrelu jako nejčastěji používaného antagonisty P2Y₁₂ receptoru, u kterého se dle literatury nejčastěji objevuje HTPR, neboli rezistence (2, 3, 5, 7, 10, 11, 15, 19). V literatuře je popisována účinnost léčby 47–79 % (3, 11). V našem souboru byla *in vitro* účinnost clopidogrelu 45,4%. Řada studií prokázala, že individuální odpověď na clopidogrel není uniformní u všech pacientů, a podléhá inter- a intraindividuální variabilitě (15, 16, 20, 21). Právě pro intraindividuální variabilitu může být hodnocení účinnosti clopidogrelu na základě jednoho testu nespolehlivé (16, 20). Několik studií navíc ukazuje, že míra účinnosti jeho léčby se v čase snižuje (16, 20, 21). Stejně jako ve většině studií jsme i v naší práci hodnotili účinnost na základě jednoho testu. Zejména při hraničních hodnotách účinnosti je vhodné test zopakovat. Našimi výsledky jsme potvrdili interindividuální variabilitu i vysokou prevalenci rezistentních pacientů u léčby clopidogrelem.

Pro ticagrelor, jako alternativu clopidogrelu, je popisována menší variabilita v odpovědi (2, 3, 21) a účinnost léčby nad 95 % (11). Pomocí metody LTA jsme potvrdili vysokou 93,2% účinnost léčby ticagrelor. Při testování identickou metodou ve stejné skupině pacientů byla přitom účinnost clopidogrelu pouze 45,4%, což je statisticky významný rozdíl (p < 0,000). To ukazuje výrazné

lepší schopnost ticagreloru dosáhnout *in vitro* adekvátní odpověď na léčbu. Ticagrelor je *in vitro* výrazně účinnější než clopidogrel, s významně nižší mírou HTPR bez ohledu na metodologickou hranici účinnosti. V případě zjištěné rezistence na clopidogrel vede změna léčby na ticagrelor ve vysokém procentu k účinné léčbě (90,7 % případů). Limitací při použití stejně jako u prasugrelu může být jeho cena.

Více studií ukazuje, že změna léčby z *in vitro* rezistentního léčiva na alternativní léčiva snižuje riziko tromboembolických komplikací, zejména při ošetření intrakraniálního aneurysmatu s použitím stentu a při karotickém stenotování (9, 17). Za změnu léčby se považuje nastavení adekvátního dávkování či použití alternativní léčby (9, 22). Velká randomizovaná studie na koronárních výkonech u „rezistentních“ pacientů na clopidogrel neprokázala snížené riziko úmrtí při podávání vyšších dávek clopidogrelu proti normálním dávkám (19). Pro oblast neurointervenčních výkonů neexistují doporučené postupy a praxe na jednotlivých pracovištích se liší (3, 6, 10). Některé poznatky lze čerpat z velkých souborů při perkutánních koronárních intervencích (10, 12, 22). Doporučené postupy European Society of Cardiology (ESC) i American Heart Association (AHA) dnes jasně doporučují

preferovat při léčbě akutního koronárního syndromu novější, více potentní protidestičková léčiva, jako jsou ticagrelor a prasugrel. Využití clopidogrelu pak limitovat pouze na situace, kdy je jiná léčba kontraindikovaná nebo nedostupná (2, 10). Recentní metaanalýza pacientů podstupujících koronární intervenci prokázala lepší výsledky u pacientů s DAT nastavenou na základě testování funkce destiček či genetickým testem. Proti pacientům se standardní DAT zároveň nedošlo k zvýšené četnosti krvácení (23).

V souborech léčených intrakraniálních aneurysmat a léčených stenóz karotid nepozorovali autoři zvýšenou incidenci velkých, klinicky významných krvácení (9, 17). V Korejském národním registru léčených elektivních aneurysmat bylo testování účinnosti protidestičkové léčby a následná změna terapie spojeny s nižším počtem tromboembolických příhod a nižším počtem zhoršení Rankinovy škály po výkonu ($p = 0,001$). Naopak nebyl prokázán vyšší výskyt krvácení ($p = 0,376$) (24). Rutinního testování před každým plánovaným výkonem s použitím stentu či flow-diverteru je třeba zvažovat. Dosud nejsou k dispozici prospektivní randomizované studie, které by byl důvodem pro jeho jasné doporučení (2, 6, 7, 10).

Naše studie má několik limitací, zejména jde o retrospektivní formu studie. Limitací je i metodologické stanovení hraničních hodnot, jelikož chybí standardizace mezi laboratořemi a použití protidestičkové léčby v oblasti intervenční neuroradiologie se mezi pracovišti výrazně odlišuje. Další limitací je, že v případě clopidogrelu jeden test velmi pravděpodobně není dostatečný k vyloučení vlivu intraindividuálního kolísání hladiny účinnosti. Problematická je zatím rovněž korelace mezi výsledky LTA a novějšími metodami Multiplate® a VerifyNow®, což komplikuje snahu o dostupnější, standardizovanější a rychlejší zjištění rezistence na protidestičkovou léčbu.

ZÁVĚR

U testovaných protidestičkových léčiv (clopidogrel, ticagrelor) byly prokázány statisticky významné rozdíly v dosažené účinnosti léčby *in vitro*. V případě clopidogrelu je ticagrelor vhodnou alternativou statisticky významně redukcující výskyt HTPR. Zařazením testování účinnosti protidestičkové léčby do algoritmu endovaskulárních výkonů lze významně snížit počet pacientů s HTPR podstupujících implantaci stentů/flow-diverterů. ●

LITERATURA

1. Thachil J. Antiplatelet therapy – a summary for the general physicians. *Clinical Medicine (London)* 2016; 16(2): 152–160. doi: 10.7861/clinmedicine.16-2-152
2. Ostrowska M, Kubica J, Adamski P, et al. Stratified Approaches to Antiplatelet Therapies Based on Platelet Reactivity Testing. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2019; 6. doi: 10.3389/fcvm.2019.00176
3. Kim KS, Fraser JF, Grupke S, Cook AM. Management of antiplatelet therapy in patients undergoing neuroendovascular procedures. *Journal of Neurosurgery JNS* 2018; 129(4): 890–905.
4. Dorsam RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. *The Journal of clinical investigation* 2004; 113(3): 340–345. <https://doi.org/10.1172/JCI20986>
5. Jover E, Rodríguez JM, Bernal A, et al. High on-treatment platelet reactivity in patients with ischemic cerebrovascular disease: assessment of prevalence and stability over time using four platelet function tests. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis* 2014; 25(6): 604–611. doi: 10.1097/MBC.0000000000000118
6. Köklü E, Yüksel İÖ, Bayar N, Arslan Ş. Is Acute Carotid Artery Stent Thrombosis an Avoidable Complication? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2015; 24(10): 2219–2222. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.05.029
7. Lee DH, Arat A, Morsi H, Shaltoni H, Harris JR, Mawad ME. Dual Antiplatelet Therapy Monitoring for Neurointerventional Procedures Using a Point-of-Care Platelet Function Test: A Single-Center Experience. *American Journal of Neuroradiology* 2008; 1389–1394. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1070>.
8. Perme R, Blinc A. Non-responsiveness to oral antiplatelet treatment. *ZdravVestn [Internet]* 2006; 1; 75(10). Available from: <https://vestnik.szd.si/index.php/ZdravVest/article/view/2035>
9. Li W, Zhu W, Wang A, Zhang G, et al. Effect of Adjusted Antiplatelet Therapy on Preventing Ischemic Events After Stenting for Intracranial Aneurysms. *Stroke* 2021; 52(12): 3815–3825. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032989
10. Chapat R. Platelet Function Testing Is Required for Intracranial Stent Placement, *Journal Article*. *Stroke* 2021; 52(12): 3826–3828. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.036457
11. Cekirge S, Saatci I. Why did we stop using clopidogrel. *abc-win seminar* 2019.
12. Ulehlova J, Slavik L, Krcova V, Hutrya M, Galuszka J, Indrak K. The assessment of aspirin resistance by using light transmission and multiple electrode aggregometry. *International Journal of Laboratory Hematology* 2011; 33(3): 305–309. doi: 10.1111/j.1751-553X.2010.01286.x [Epub 2011 Jan 11].
13. Hovens, MMC. Aspirin in the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes. 2010, June 3. Available from: <https://hdl.handle.net/1887/15583>.
14. Mărginean A, Bănescu C, Scridon A, Dobreanu M. Anti-platelet Therapy Resistance - Concept, Mechanisms and Platelet Function Tests in Intensive Care Facilities. *Journal of Critical Care Medicine (Targu Mures)* 2016; 2(1): 6–15. doi: 10.1515/jccm-2015-0021

15. **Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al.** Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 49(14): 1505–1516. doi: 10.1016/j.jacc.2006.11.044
16. **Meen Ø, Brosstad F, Bjørsen S, et al.** Variability in aggregometry response before and after initiation of clopidogrel therapy. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2009; 69(6): 673–679. doi: 10.3109/00365510902971875
17. **Lotan D, Itsekzon-Hayosh Z, Itelman E, et al.** Safety and efficacy of ticagrelor in carotid artery angioplasty in patients with clopidogrel resistance: real life experience. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 75(11 Suppl 1): 1302.
18. **Flechtenmacher N, Kämmerer F, Dittmer R, et al.** Clopidogrel Resistance in Neurovascular Stenting: Correlations between Light Transmission Aggregometry, VerifyNow, and the Multiplate. *American Journal of Neuroradiology* 2015; 36: 1953–1958.
19. **Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al.** Standard vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011; 305(11): 1097–1105. doi: 10.1001/jama.2011.290.
20. **Hochholzer W, Ruff CHT, Mesa RA.** Variability of Individual Platelet Reactivity Over Time in Patients Treated With Clopidogrel: Insights From the ELEVATE-TIMI 56 Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64 (4): 361–368.
21. **Arméro S, Camoin Jau L, Ait Mokhtar O, et al.** Intra-individual variability in clopidogrel responsiveness in coronary artery disease patients under long term therapy. *Platelets* 2010; 21(7): 503–507. doi:10.3109/09537104.2010.499483
22. **Borchert RJ, Simonato D, Hickman ChR, et al.** P2Y12 inhibitors for the neurointerventionalist. *Interventional Neuroradiology* 2022; 28(1): 92–103. doi: 10.1177/15910199211015042
23. **Galli M, Benenati S, Capodanno D, et al.** Guided versus standard antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2021; 397: 1470–1483.
24. **Koh JS, Hwang G, Park JCH, et al.** Tailored antiplatelet therapy in stent assisted coiling for unruptured aneurysms: a nationwide registry study. *Journal of NeuroInterventional Surgery* [Published online first: 03 January 2023]. doi: 10.1136/jnis-2022-019571.