

## Άρθρο Ανασκόπησης

# Αντίσταση στην Κλοπιδογρέλη: Τρέχοντα Ζητήματα και Μελλοντικές Κατευθύνσεις

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ι. ΒΛΑΧΟΓΙΑΝΝΗΣ, ΓΕΡΑΣΙΜΟΣ ΔΗΜΗΤΡΟΠΟΥΛΟΣ, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ

Τμήμα Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πάτρας

Λέξεις ευρετηρίου:  
**Αντιαιμοπεταλιακά,  
Αντίσταση,  
Κλοπιδογρέλη,  
Πρασουγρέλη.**

Ημερ. παραλαβής  
εργασίας:  
22 Ιουνίου 2010  
Ημερ. αποδοχής:  
2 Δεκεμβρίου 2010

Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Δημήτριος  
Αλεξόπουλος

Τμήμα Καρδιολογίας,  
Πανεπιστημιακό  
Νοσοκομείο Πατρών,  
Ρίο, 265 00 Πάτρα  
e-mail: [dalex@med.  
upatras.gr](mailto:dalex@med.upatras.gr)

**Η** διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με συνδυασμό ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης αποτελεί την καθιερωμένη θεραπεία για ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ) και οι οποίοι υποβάλλονται σε διαδερμική παρέμβαση στα στεφανιαία αγγεία (PCI) σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες των επιστημονικών εταιριών ACC/AHA και ESC.<sup>1-5</sup> Ωστόσο, παρά τη χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής κάποιοι ασθενείς παρουσιάζουν υποτροπιάζοντα καρδιαγγειακά ισχαιμικά επεισόδια, με τη θρόμβωση του stent να αποτελεί το πλέον καταστροφικό ενδεχόμενο. Έχει επιπλέον αποδειχθεί ότι η ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη διαφέρει σημαντικά από ασθενή σε ασθενή.<sup>6,7</sup> Οι ασθενείς που εκδηλώνουν μειωμένη καταστολή της αιμοπεταλιακής αντιδραστικότητας κατά την αγωγή με κλοπιδογρέλη χαρακτηρίζονται από λίγο ανταποκρινόμενοι έως μη ανταποκρινόμενοι ή ανθεκτικοί στην κλοπιδογρέλη.<sup>8</sup> Η παρούσα ανασκόπηση εστιάζει στις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την ταυτοποίηση των ασθενών με χαμηλή ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη, τους υποκείμενους μηχανισμούς, την κλινική σημασία και τις τρέχουσες θεραπευτικές στρατηγικές για να παρακαμφθεί η αντίσταση στην κλοπιδογρέλη.

### Αντίσταση στην Κλοπιδογρέλη-Ορισμός

Η αντίσταση στην κλοπιδογρέλη είναι ένα

φαινόμενο που αναδείχτηκε πρόσφατα στην καθημερινή ιατρική πρακτική. Ωστόσο ο όρος «μη ανταπόκριση» θα ήταν ίσως καταλληλότερος, δεδομένου ότι οι ασθενείς φαίνεται να διατηρούν έναν βαθμό ανταπόκρισης στη φαρμακευτική θεραπεία. Παρόλο που επί του παρόντος δεν υπάρχει σαφής ορισμός για αυτό το φαινόμενο, ένας ευρέως αποδεκτός όρος είναι «η εμμένουσα δραστηριότητα του στόχου της κλοπιδογρέλης (δηλαδή των υποδοχέων P2Y<sub>12</sub> του αιμοπεταλίου) παρά τη χορήγηση επαρκούς αντιαιμοπεταλιακής αγωγής».<sup>7,9</sup> Σύμφωνα με αναφορές η μη ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη κυμαίνεται μεταξύ 4 και 44% σε διαφορετικούς πληθυσμούς.<sup>6,7</sup>

Βάσει εργαστηριακών εξετάσεων ο ορισμός της αντίστασης στην κλοπιδογρέλη ποικίλει ανάλογα με τις διαφορετικές εξετάσεις που χρησιμοποιούνται για την ποσοτικοποίηση της υπολειμματικής αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων και τις διαφορετικές τιμές ουδού που επιλέγονται. Πιο συγκεκριμένα, κατά τη χρήση της τεχνικής LTA (μέτρηση συσσώρευσης βάσει διαπερατότητας φωτός) ο βέλτιστος ουδός για τον ορισμό της υψηλής υπολειμματικής αντιδραστικότητας αιμοπεταλίων ορίζεται ως ποσοστό αναστολής των αιμοπεταλίων κάτω από 20% ή επαγόμενης μέγιστης συσσώρευσης αιμοπεταλίων μεγαλύτερης από 50%.<sup>10-12</sup> Η παρακλίνια μέθοδος μέτρησης VerifyNow<sup>®</sup> P2Y<sub>12</sub> (Accumetrics, San Diego, CA, USA) χρη-

σιμοποιείται συνήθως με τιμή ουδού που ποικίλλει μεταξύ των διαφορετικών ερευνητικών ομάδων ανάμεσα σε 230-240 Μονάδες Αντιδραστικότητας Αιμοπεταλίων (PRU). Έχει καταδειχθεί ότι η υπέρβαση αυτού του ορίου παρουσιάζει υψηλή συσχέτιση με ανεπιθύμητα κλινικά συμβάματα.<sup>13-17</sup>

Η κλινική εκδήλωση αντίστασης στην κλοπιδογρέλη μπορεί να είναι λιγότερο συχνή. Ωστόσο, όταν εμφανίζεται περιλαμβάνει σειρά κλινικών ισχαιμικών και /ή θρομβοεμβολικών επιπλοκών με τη θρόμβωση του stent να είναι μια από τις πλέον δραματικές από αυτές.

### Εργαστηριακές μέθοδοι παρακολούθησης της λειτουργίας των αιμοπεταλίων

Η ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία με κλοπιδογρέλη μπορεί να παρακολουθηθεί μετρώντας τη συσσώρευση αιμοπεταλίων σε δείγματα αίματος. Υπάρχουν διαθέσιμες πολλές μέθοδοι για την ποσοτικοποίηση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, μεταξύ αυτών οι πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενες είναι η LTA, η μέτρηση φωσφορυλίωσης φωσφοπρωτεΐνης επαγόμενης από αγγειοδιαστολείς (Vasodilator – Stimulated Phosphoprotein Phosphoryla-

tion assay), η μέτρηση συσσώρευσης σε πλήρες αίμα (Whole Blood Aggregometry), η PFA-100 και η μέθοδος μέτρησης VerifyNow. Μια σύνοψη των μεθόδων αυτών παρατίθεται στον Πίνακα 1.

Μέχρι τώρα η LTA θεωρείται ευρέως ως ο χρυσός κανόνας των εξετάσεων αιμοπεταλιακής λειτουργίας, καθώς εισήχθη στον τομέα μέτρησης των αιμοπεταλίων περίπου 50 χρόνια πριν και χρησιμοποιείται έκτοτε. Παρά τον αυτοματισμό της μέτρησης η εξέταση αυτή παραμένει χρονοβόρα και δύσκολη και απαιτεί εξειδικευμένη τεχνική γνώση, πράγμα που περιορίζει τη χρήση της στα εξειδικευμένα εργαστήρια. Επιπλέον τα αποτελέσματα διαφορετικών ερευνητικών ομάδων δεν μπορούν να συγκριθούν λόγω έλλειψης τυποποίησης.<sup>18</sup>

Η μέτρηση με τη συσκευή VerifyNow® P2Y12 γίνεται παρακλίνια με τη χρήση ενός αυτοματοποιημένου αναλυτή και μίας κυβέττας μίας χρήσης. Η εν λόγω μέθοδος μέτρησης είναι απλή, ακριβής και ταχεία στο να αναλύει εξατομικευμένα την ανταπόκριση στους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες. Έτσι είναι δυνατόν να ταυτοποιήσει κανείς την αιμοπεταλιακή ανταπόκριση του ασθενούς σε λιγότερο από 5 λεπτά με τη χρήση δείγματος πλήρους αίματος. Σύμφωνα με μελέτες που συγκρίνουν τη χρήση διαφο-

**Πίνακας 1.** Σύνοψη μεθόδων μέτρησης αιμοπεταλιακής λειτουργίας.

Τεστ	Λειτουργία	Θετικά στοιχεία	Περιορισμοί
LTA	Μετρά τη φωτεινότητα καθώς πραγματοποιείται η συσσώρευση αιμοπεταλίων στο ενεργοποιημένο από διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) εμπλουτισμένο σε αιμοπετάλια πλάσμα	Θεωρείται ο χρυσός κανόνας, έχει μελετηθεί ευρέως	Απαιτεί πολύ χρόνο και εργασία, επιτάσσει ειδική γνώση, στερείται τυποποίησης
VASP	Μετρά την αναστολή της φωσφορυλίωσης της VASP πρωτεΐνης από την ADP, η οποία διαμεσολαβείται από τον P2Y12 μέσω της αναστολής της αδενυλικής κυκλάσης	Σταθερό, ειδικό για το P2Y12	Ακριβό, χρονοβόρο, απαιτεί κυτταρόμετρο ροής
PFA-100	Υπολογίζει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων υπό υψηλή διάτμηση, μιμούμενο τον πλούσιο σε αιμοπετάλια σχηματισμό θρόμβου κατόπιν βλάβης σε μικρό αιμοφόρο αγγείο	Απλό, ταχύτατο	Εξαρτάται από τον παράγοντα Von Willebrand και τη μέτρηση αιμοπεταλίων, κακή συσχέτιση με το LTA
WBA	Μετρά τη σύνθετη ηλεκτρική αντίσταση μέγιστο εύρος μεταξύ δύο ηλεκτροδίων που εμβαπτίζονται σε πλήρες αίμα 5 λεπτά μετά την προσθήκη της ADP	Περισσότερο ευαίσθητο στο αντιαιμοπεταλιακό αποτέλεσμα, απαιτεί λιγότερη προετοιμασία	Μη ειδικό (εξαρτώμενο από την ασπιρίνη), κακή συσχέτιση με το LTA
VerifyNow	Μετρά τη συσσώρευση αιμοπεταλίων σε ένα σύστημα που περιέχει σφαιρίδια επικαλυμμένα με ινδογονό, περιέχει ADP ως αγωνιστή των αιμοπεταλίων και PGE1 ως κατασταλτικό παράγοντα των ενδοκυτταρικών επιπέδων ελευθέρου ασβεστίου	Σύστημα ταχύ, αυτοματοποιημένο, εύκολο στη χρήση, τυποποιημένο, δεν χρειάζεται ειδική γνώση, βέλτιστη συσχέτιση με το LTA	Δεν απαιτεί ρύθμιση οργάνων μέτρησης

ρετικών εξετάσεων λειτουργίας των αιμοπεταλίων, η ισχυρότερη συσχέτιση με την LTA παρατηρήθηκε με τη χρήση της παρακλίνιας μεθόδου μέτρησης «VerifyNow P2Y12».<sup>19-21</sup> Η μελέτη POPULAR που παρουσιάστηκε πρόσφατα συνέκρινε τα ευρήματα 6 διαφορετικών μεθόδων μέτρησης αιμοπεταλίων (LTA, VerifyNow P2Y12, Plateletworks, Impact-R, PFA-100 και Innovance PAF P2Y). Σε σχέση με τα κλινικά αποτελέσματα η μέτρηση με το VerifyNow κατέδειξε την υψηλότερη συσχέτιση και εμβαδόν κάτω από την καμπύλη παρόμοιο με αυτό της LTA.<sup>22</sup> Επιπλέον, μια υψηλή συσχέτιση περιγράφηκε μεταξύ της μεθόδου μέτρησης VerifyNow και, αν και σε μικρότερο βαθμό, της LTA με τα επίπεδα στο πλάσμα του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης, καταδεικνύοντας ότι αυτές οι δύο είναι ενδεχομένως οι προτιμότερες εργαστηριακές μέθοδοι για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης των ασθενών στην κλοπιδογρέλη.<sup>23</sup> Από κλινικής απόψεως, συσκευές παρακλίνιας μέτρησης όπως η VerifyNow, μπορούν να ταυτοποιήσουν ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI και διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων.<sup>14,15,17</sup>

## Μηχανισμοί αντίστασης στην κλοπιδογρέλη

### Γενετικοί πολυμορφισμοί

Διαφορετικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί ως υπεύθυνοι για το φαινόμενο της αντίστασης στην κλοπιδογρέλη, με αυτόν των γενετικών πολυμορφισμών να είναι ανάμεσα σε αυτούς που έχουν μελετηθεί περισσότερο από όλους. Η κλοπιδογρέλη είναι ένα προφάρμακο, ο ενεργός μεταβολίτης του οποίου σχηματίζεται μέσα από μια διαδικασία δυο σταδίων την οποία εκτελούν μέλη της οικογένειας των ένζυμων P450 (CYP).<sup>24</sup> Τα γονίδια που κωδικοποιούν αυτά τα ένζυμα φαίνεται να είναι πολυμορφικά, με συγκεκριμένα αλληλία να σχετίζονται με μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα και συνεπώς μειωμένη παραγωγή ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης.<sup>25</sup> Ένα από τα κύρια ένζυμα στο μεταβολισμό της κλοπιδογρέλης είναι το CYP2C19, δεδομένου ότι συμμετέχει και στα δύο στάδια του βιομετασχηματισμού της κλοπιδογρέλης.<sup>26,27</sup> Έχει προταθεί η άποψη ότι κοινοί πολυμορφισμοί του CYP2C19 ενζύμου, των οποίων η συχνότητα κυμαίνεται ανάμεσα σε 30 έως 55% στους ανθρώπους ανάλογα με την εθνική τους προέλευση και το γενετικό τους υπόβαθρο,<sup>28</sup> επηρεάζουν την ανταπόκριση του κάθε ατόμου στην κλοπιδογρέλη τόσο φαρμακοκινητικά όσο και φαρμακοδυναμι-

κά.<sup>29-31</sup> Έχει περιγραφεί ότι οι φορείς τουλάχιστον ενός χαμηλής λειτουργικότητας CYP2C19 αλληλίου παρουσιάζουν μείωση του ενεργού μεταβολίτη στο πλάσμα έως και 32,4% σε σύγκριση με τους φορείς υγιών γονιδίων.<sup>30</sup> Αυτό ισχύει ιδιαίτερα στην περίπτωση παρουσίας του CYP2C19\*2 αλληλίου, που αποτελεί τον πλέον κοινό τύπο μεταξύ των γονιδίων μειωμένης λειτουργικότητας και που σε πολλές μελέτες προβάλλεται ως ο κύριος δείκτης χαμηλής ανταπόκρισης στην κλοπιδογρέλη.<sup>32-36</sup> Πρόσφατα δεδομένα έχουν καταδείξει ότι τα αλληλία CYP2C19\*3 και \*4 μπορεί επίσης να επηρεάσουν αρνητικά το μεταβολισμό της κλοπιδογρέλης με τρόπο όμοιο με αυτόν του CYP2C19\*2.<sup>37,38</sup> Πολυμορφισμοί σε άλλα ένζυμα πέραν του CYP2C19 μπορεί επίσης να ενέχονται στο μειωμένο μεταβολισμό της κλοπιδογρέλης, π.χ. φορείς του γονιδίου μειωμένης λειτουργικότητας CYP2C9<sup>29</sup> και του γονιδίου CYP2B6.<sup>30</sup>

### Αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων

Μείζον ζήτημα στον τομέα της αντίστασης στην κλοπιδογρέλη αποτελεί η αλληλεπίδραση με άλλα συγχρησιμοποιούμενα φάρμακα. Οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPI) ήταν ανάμεσα στα πρώτα φάρμακα που μελετήθηκαν εξονυχιστικά για τυχόν παρεμβολή στο μεταβολισμό της κλοπιδογρέλης. Ο Gilard και συνεργάτες ήταν οι πρώτοι που έδειξαν, με τη χρήση της μεθόδου VASP<sup>39</sup> ότι τα άτομα που λάμβαναν θεραπεία με ομεπραζόλη παρουσίαζαν μειωμένη βιολογική δράση στην κλοπιδογρέλη. Επιπλέον, ο Cuisset και συνεργάτες μελετώντας ασθενείς που υπεβλήθησαν σε εμφύτευση στεφανιαίου stent λόγω ΟΣΣ χωρίς ανάρρωση του διαστήματος ST, ανέφεραν ότι υπήρχαν περισσότεροι μη ανταποκρινοί στην κλοπιδογρέλη στην ομάδα της ομεπραζόλης απ' ό,τι στην ομάδα της παντοπραζόλης (44 έναντι. 23%,  $p=,04$ ).<sup>40</sup> Εφόσον οι PPI μεταβολίζονται δια της ίδιας CYP μεταβολικής οδού με την κλοπιδογρέλη,<sup>41</sup> μια πιθανή επεξήγηση για τη φτωχή ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη αποτελούσε η ανταγωνιστική επίδραση του PPI στο ένζυμο CYP2C19. Σε αντίθεση με την αναφερόμενη πιθανή αλληλεπίδραση ομεπραζόλης-κλοπιδογρέλης, η χρήση παντοπραζόλης ή εσομεπραζόλης δεν έχει συσχετιστεί με μειωμένη ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη.<sup>42</sup> Εντούτοις, η συσσώρευση αιμοπεταλίων ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς που ακολουθούσαν αγωγή με ομεπραζόλη εν συγκρίσει με εκείνους που δεν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή με PPI, παρόλο που ήταν παρόμοια στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία

με παντοπραζόλη ή εσομεπραζόλη.<sup>43</sup> Αυξημένη υπολειμματική αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια θεραπείας με PPI καταγράφηκε επίσης με τη χρήση της μεθόδου μέτρησης VerifyNow.<sup>44</sup> Το Μάιο του 2009 ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) εξέδωσε μια ανακοίνωση σχετικά με την πιθανά αρνητική αλληλεπίδραση κλοπιδογρέλης και ομεπραζόλης. Κατόπιν, στις 17 Νοεμβρίου 2009, ακολούθησε μια ανακοίνωση στον ιστότοπο του Αμερικανικού FDA που αποθάρρυνε τη συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων. Ωστόσο, εν αντιθέσει με τα προαναφερθέντα ευρήματα, η δοκιμή COGENT τυχαιοποίησε 3,627 ασθενείς με ΟΣΣ και/ή εμφύτευση stent με παράλληλη χορήγηση κλοπιδογρέλης. Κάθε ασθενής λάμβανε επιπλέον είτε ομεπραζόλη είτε εικονικό φάρμακο (placebo) και ήταν υπό παρακολούθηση για μια περίοδο 4 μηνών κατά μέσο όρο. Τα ευρήματα αποκάλυψαν 136 επιβεβαιωμένα καρδιαγγειακά συμβάματα και 105 επιβεβαιωμένα γαστρεντερικά συμβάματα. Δε βρέθηκε διαφορά στην επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων μεταξύ των δύο ομάδων αλλά υπήρχαν σημαντικά λιγότερα συμβάματα από το γαστρεντερικό στην ομάδα που λάμβανε ομεπραζόλη σε σύγκριση με την ομάδα που έπαιρνε placebo.<sup>45</sup>

Πρώιμες μελέτες κατέδειξαν πιθανή αρνητική επίδραση στην αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης από τη χρήση στατινών,<sup>46-48</sup> μάλλον λόγω της κοινής CYP3A4 ενζυμικής οδού μεταξύ στατινών και κλοπιδογρέλης. Παρόλα αυτά, αρκετά ερευνητικά δεδομένα εκμεταλλευόμενα τη χρήση νέων παρακλίνων μεθόδων για την εξέταση της συσσώρευσης αιμοπεταλίων έχουν με σαφήνεια αποκλείσει το ενδεχόμενο σημαντικής αλληλεπίδρασης μεταξύ στατινών και κλοπιδογρέλης, συνάγοντας το συμπέρασμα ότι η συγχορήγηση των προαναφερθέντων φαρμάκων είναι ασφαλής.<sup>49-53</sup>

### Κλινική Σημασία της In Vitro Μειωμένης Ανταπόκρισης στην Κλοπιδογρέλη

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η ανεπαρκής αναστολή των αιμοπεταλίων οδηγεί σε ανεπιθύμητα κλινικά αποτελέσματα, περιλαμβανομένων των επαναλαμβανόμενων ισχαιμικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων, τη θρόμβωση των stent και την περιεπεμβατική εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου. Αυτές οι μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σε διαφορετικές υπο-ομάδες ασθενών που υποβλήθηκαν σε PCI για εμφράγματα μυοκαρδίου με ή χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI, NSTEMI) καθώς και σε

εκλεκτικές PCI – μια σύνοψη αυτών παρατίθεται στον Πίνακα 2. Ιδιαίτερη προσοχή έχει δοθεί στην πλέον δραματική επιπλοκή της εμφύτευσης stent, τη θρόμβωση του stent. Μελέτες της μειωμένης ανταπόκρισης αιμοπεταλίων σε σχέση με τη θρόμβωση του stent παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

### Αντιμετώπιση Ασθενών με Μειωμένη Ανταπόκριση στην Κλοπιδογρέλη

Υπάρχει μια σαφής και ανησυχητική σχέση μεταξύ μειωμένης ανταπόκρισης στην κλοπιδογρέλη και καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ακόμη δεν έχουν εδραιωθεί κλινικές προσεγγίσεις για να παρακαμφθεί η χαμηλή ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη. Ωστόσο, διαφορετικές μέθοδοι έχουν εφαρμοστεί σε ασθενείς σε μια προσπάθεια να παρακαμφθεί η αντίσταση στην κλοπιδογρέλη και σε αυτές περιλαμβάνονται οι υψηλότερες δόσεις φόρτισης και συντήρησης ή η εναλλακτική χρήση άλλων αντιαιμοπεταλικών παραγόντων.

### Προσαρμόζοντας τη Δόση της Κλοπιδογρέλης

Μια προσέγγιση για να παρακαμφθεί η αντίσταση στην κλοπιδογρέλη αποτελεί η προσαρμογή της δόσης. Σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε PCI μια δόση φόρτισης με κλοπιδογρέλη της τάξεως των 600 mg συσχετίστηκε με υψηλότερο επίπεδο αναστολής των αιμοπεταλίων, χαμηλότερο μέσο όρο αντιδραστικότητας στην ADP μετά τη θεραπεία, και χαμηλότερη επίπτωση μη-ανταπόκρισης σε σύγκριση με τη δόση των 300 mg.<sup>54-56</sup> Στη μελέτη ISAR-CHOICE ωστόσο, δεν φάνηκε επιπλέον αποτέλεσμα όσον αφορά τα επίπεδα του μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης και της αναστολής των αιμοπεταλίων μεταξύ των δόσεων φόρτισης των 600 mg και των 900 mg.<sup>57</sup> Οι συγγραφείς συνήγαγαν το συμπέρασμα ότι μια και μόνο δόση κλοπιδογρέλης υψηλότερη των 600 mg δεν συσχετίστηκε με επιπρόσθετη σημαντική καταστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων. Κατόπιν ανάλυσης του φαρμακοκινητικού προφίλ και των μεταβολιτών συμπεράναν ότι αυτό κατά πάσα πιθανότητα οφειλόταν στην περιορισμένη απορρόφηση της κλοπιδογρέλης. Η δόση των 600 mg φαίνεται να επιτυγχάνει τη μέγιστη αναστολή ταχύτερα από τη δόση των 300 mg.<sup>55</sup>

Η μελέτη OASIS-7 που παρουσιάστηκε πρόσφατα στο συνέδριο της ESC του 2009, τυχαιοποίησε 25.087 ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή οξύ EM σε αγωγή υψηλής δόσης (600 mg δόση φόρτισης κλοπι-

**Πίνακας 2.** Σύνοψη μελετών που αναλύουν το κλινικό αποτέλεσμα που σχετίζεται με την αντίσταση στην κλοπιδογρέλη.

Βιβλιογραφική Αναφορά	Έτος	n	Πληθυσμός	Δόση Κλοπιδογρέλης (mg) LD/MD	Μέθοδος Μέτρησης Αντίστασης στην Κλοπιδογρέλη	Μήνες παρακολούθησης	Κλινικό αποτέλεσμα σχετιζόμενο με την αντίσταση στην κλοπιδογρέλη*
Matetzky et al <sup>74</sup>	2004	60	Πρωτογενής αγγειοπλαστική PCI για EM με ανάσπαση διαστήματος ST (STEMI)	300/75	LTA (ADP 5 μmol/L)	6	Υποτροπιάζοντα καρδιαγγειακά συμβλήματα: 40% στο ανώτερο, 6,7% στο 2ο και κανένα στο 3ο και 4ο τεταρτημόριο
Gurbel et al <sup>75</sup>	2005	192	Μη-επείγουσα PCI	300 ή 600/75	LTA (ADP 20 μmol/L)	6	Θάνατος από Καρδιαγγειακό επεισόδιο, EM, Ασταθή Στηθάγχη, εγκεφαλικό επεισόδιο: 38 ασθενείς έφθασαν στο πρωταρχικό καταληκτικό σημείο με σημαντικά μεγαλύτερη αντίδραση συσσώρευσης αιμοπεταλίων (63±12% έναντι 56±15%, p=0,02)
Cuisset et al <sup>76</sup>	2006	106	PCI για EM χωρίς ανάσπαση ST (NSTEMI)	300/75	LTA (ADP 10 μmol/L) ή (αραχιδονικό οξύ 0,5 mg/ml)	1	Θάνατος από καρδιαγγειακά νοσήματα, θρόμβωση του stent, εγκεφαλικό επεισόδιο ή υποτροπιάζον ΟΣΣ: Ανώτερο τεταρτημόριο έναντι τεταρτημορίων 1,2,3: OR 22,4, 95% CI 4,6-109
Hochholzer et al <sup>77</sup>	2006	802	Εκλεκτική PCI	600/75	LTA (ADP 5 μmol/L)	1	Κατανομή μειζόνων καρδιακών συμβαμάτων ανά τεταρτημόριο: 4ο 3,5%, 3ο 3,1%, 2ο 0,5% και 1ο 0,5%; συσσώρευση αιμοπεταλίων πάνω από το μέσο όρο συνδεόταν με 6,7 πλάσιο κίνδυνο για μειζονα καρδιακά συμβλήματα (MACE) (p=0,003)
Geisler et al <sup>78</sup>	2006	379	PCI για σταθερή στηθάγχη ή ΟΣΣ	600/75	LTA (ADP 20 μmol/L)	3	Θάνατος από καρδιαγγειακά, EM, εγκεφαλικό: HR 3,71, 95% CI 1,08-12,69, p=0,037
Bliden et al <sup>79</sup>	2007	100	Μη-επείγουσα PCI	-/75 για τουλάχιστον έναν μήνα πριν από την PCI	LTA (ADP 5 μmol/L) ή (αραχιδονικό οξύ 1 mg/ml)	12	Το 70% των ασθενών με ισχαιμικά επεισόδια είχαν υψηλή αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων έναντι 8% αυτών χωρίς ισχαιμικά επεισόδια. (p=0,001)
Patti et al <sup>15</sup>	2008	160	PCI (με εξαίρεση το STEMI)	600/75	VerifyNow P2Y12	1	Καρδιακός θάνατος, EM, TVR: Ανώτερο τεταρτημόριο έναντι τεταρτημορίων 1,2,3: OR 6,1, 95% CI 1,1-18,3, p=0,033
Price et al <sup>17</sup>	2008	380	Επέμβαση PCI με DES	600/75	VerifyNow P2Y12	6	Θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, EM: Υψηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακών θανάτων (2,8 έναντι 0%, p=0,04), σύνθετο καταληκτικό σημείο (6,5 έναντι 1,0%, p=0,008).
Marcucci et al <sup>14</sup>	2009	683	PCI για ΟΣΣ	600/75	VerifyNow P2Y12	12	Θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας: HR 2,55; 95% CI, 1,08-6,07; p=0,034 Μη-θανατηφόρο EM: HR 3,36; 95% CI, 1,49-7,58; p=0,004

\* Τα επίπεδα αντίστασης στην κλοπιδογρέλη συχνά απεικονίζονται σε μορφή τεταρτημορίων, με το άνω ή 4ο τεταρτημόριο να αντιστοιχεί στην ομάδα με την υψηλότερη υπολειμματική αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων.

ADP = διφωσφορική αδενοσίνη, KA = καρδιαγγειακός, DES = επικαλυμμένο με φάρμακο stent, HR = λόγος κινδύνου, MACE = μειζονα καρδιακά συμβλήματα, EM = έμφραγμα μυοκαρδίου, OR = λόγος πιθανοτήτων, AS = ασταθής στηθάγχη, TLR = επαναγγείωση βλάβης-στόχου/ TVR = επαναγγείωση αγγείου στόχου VASP = φωσφοπρωτεΐνη διεγερόμενη από αγγειοδιασταλείς.

**Πίνακας 3.** Σύνοψη μελετών που εστιάζουν στη θρόμβωση του stent που σχετίζεται με την αντίσταση στην κλοπιδογρέλη.

Βιβλιογραφική παραπομπή	Έτος	Αριθμός	πληθυσμός	Δόση Κλοπιδογρέλης (mg) LD/MD	Μέθοδος μέτρησης Αντίστασης στην κλοπιδογρέλη	Μήνες παρακολούθησης	Θρόμβωση του Stent σχετιζόμενη με την αντίσταση στην κλοπιδογρέλη
Barragan et al <sup>80</sup>	2003	1684	Ασθενείς με stent στεφανιαίων	/150	VASP	1	Υψηλότερη% δραστηριότητα αιμοπεταλίων σε ασθενείς με SAT (63,3 έναντι 39,8%, p<0,0001)
Ajzenberg et al <sup>81</sup>	2005	10 με υποξεία θρόμβωση (SAT) και 22 μάρτυρες	Ασθενείς με stent στεφανιαίων	300/75	Διατημητικά επαγόμενη συσσώρευση αιμοπεταλίων (SIPA)	-	Υψηλότερη αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων σε ασθενείς με SAT (p=0,0008)
Gurbel et al <sup>82</sup>	2005	20 με SAT και 100 μάρτυρες	Ασθενείς με stent στεφανιαίων	300	LTA (ADP 5 και 20 μmol/L)	-	Υψηλότερη αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων σε ασθενείς με υποξεία θρόμβωση (SAT) (65,3% έναντι 51,2%; p=0,001)
Buonamici et al <sup>83</sup>	2007	804	Επέμβαση PCI για οποιαδήποτε αιτία με DES	600/75	LTA (ADP 10 μmol/L)	6	Θρόμβωση του Stent στο 8,6% των μη-ανταποκρινόμενων έναντι 2,3% στους ανταποκρινόμενους (p<0,001). HR: 3,08; 95% CI, 1,32-7,16; p=0,009
Price et al <sup>17</sup>	2008	380	PCI για οποιαδήποτε αιτία με DES	600/75	VerifyNow P2Y12	6	Υψηλότερα ποσοστά θρόμβωσης του stent στους μη-ανταποκρινόμενους σε σύγκριση με τους ανταποκρινόμενους (4,6 έναντι 0%, p=0,004)
Geisler et al <sup>84</sup>	2010	1019	PCI για οποιαδήποτε αιτία	600/75	LTA (ADP 20 μmol/L)	3	Οι ασθενείς με θρόμβωση στο stent παρουσίασαν υψηλότερη υπολειμματική συνάθροιση αιμοπεταλίων (p=0,03)

ADP = διφωσφοριζική αδενοσίνη, DES = φαρμακοεκλύον stent, HR = λόγος κινδύνου, SAT = υποξεία θρόμβωση του stent, VASP = φωσφοπρωτεΐνη διεγερόμενη από αγγειοδιαστολείς

δογρέλης, ακολουθούμενη από 150 mg την ημέρα για 1 εβδομάδα) ή την καθιερωμένη αγωγή (300 mg την πρώτη μέρα και κατόπιν 75 mg/ημέρα). Στις 30 μέρες το πρωταρχικό σύνθετο καταληκτικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, ΕΜ και εγκεφαλικού επεισοδίου προέκυψε παρομοίως στο 4,4% των ασθενών της ομάδας που έλαβε την καθιερωμένη δόση κλοπιδογρέλης και στο 4,2% των ασθενών που πήραν την υψηλή δόση. Ωστόσο, ανάμεσα στα δύο τρίτα των υπό μελέτη ασθενών που υποβλήθηκαν σε PCI, ο κίνδυνος θρόμβωσης του stent μειώθηκε κατά 30%

και ο κίνδυνος εμφράγματος μυοκαρδίου μειώθηκε κατά 22% στην ομάδα που έλαβε την υψηλή δόση, σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε την καθιερωμένη δόση. Η ομάδα υψηλής δόσης παρουσίασε συχνότερα μείζονα αιμορραγία, αλλά δεν υπήρξε αύξηση στην ενδοεγκεφαλική ή θανατηφόρα αιμορραγία. Δεν βρέθηκε όφελος στους ασθενείς της ομάδας υψηλής δόσης που δεν υποβλήθηκαν σε PCI.

Παρόλο που υψηλότερες δόσεις φόρτισης και συντήρησης της κλοπιδογρέλης οδηγούν σε βελτιωμένη ανταπόκριση, υπάρχει ακόμη ευρεία διαφορο-

ποίηση στο βαθμό αντιαιμοπεταλιακής δράσης που επιτυγχάνεται. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η αναφορά που έκαναν σε μια μικρή ομάδα ασθενών που υποβλήθηκαν σε PCI οι Bonello και συνεργάτες, που περιέγραψαν την έννοια της προσαρμογής της δόσης φόρτισης της κλοπιδογρέλης ανάλογα με τη μέτρηση των αιμοπεταλίων όπως εκείνη προέκυπτε από τη μέθοδο VASP.<sup>58</sup> Αυτή η προσαρμογή είναι ασφαλής και μπορεί σημαντικά να βελτιώσει το κλινικό αποτέλεσμα μετά από PCI σε ασθενείς που παρουσιάζουν αντίσταση στην κλοπιδογρέλη, παρά την πρώτη δόση φόρτισης των 600 mg. Η εξαομίκευση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας σύμφωνα με τις *in vitro* μετρήσεις της αιμοπεταλιακής λειτουργίας φαίνεται να είναι μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για την επίτευξη της βέλτιστης φροντίδας των ασθενών. Αυτό θα διερευνηθεί περαιτέρω στο πλαίσιο της μελέτης GRAVITAS, της πρώτης μεγάλης κλίμακας κλινικής μελέτης που σχεδιάστηκε για να εξετάσει το κατά πόσον η προσαρμογή της θεραπείας με κλοπιδογρέλη, βάσει των εξετάσεων αιμοπεταλιακής λειτουργίας και με τη χρήση παρακλινικών μετρήσεων, μπορεί με ασφάλεια να βελτιώσει τα αποτελέσματα μετά από PCI με χρήση επικαλυμμένων με φάρμακο stent (DES).<sup>13</sup> Μια υπομελέτη της GRAVITAS –η Μελέτη *GIFT* (Μελέτη Γονοτυπικής Πληροφόρησης και Ελέγχου Λειτουργίας)– θα αξιολογήσει ποια γονίδια επηρεάζουν την υπολειμματική δραστηριότητα των αιμοπεταλίων κατά τη λήψη θεραπείας κλοπιδογρέλης στην καθιερωμένη δόση. Επίσης θα επιδιώξει να προσδιορίσει κατά πόσον κάποια συγκεκριμένα γονίδια επηρεάζουν την αυξητική αλλαγή στην αιμοπεταλιακή αντιδραστικότητα με την υψηλή δόση συντήρησης της κλοπιδογρέλης σε ασθενείς που παρουσιάζουν υψηλή υπολειμματική αιμοπεταλιακή αντιδραστικότητα κατά τη λήψη της καθιερωμένης δόσης.

### Πρασουγρέλη

Η Πρασουγρέλη είναι μια νέα θειενοπυριδίνη που εισήχθη στη θεραπεία των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Όπως και η κλοπιδογρέλη έτσι και αυτή είναι ένα προφάρμακο που χορηγείται δια του στόματος και το οποίο, μετά την απορρόφησή του, μετατρέπεται στον ενεργό του μεταβολίτη ο οποίος στοχεύει τους αιμοπεταλιακούς υποδοχείς P2Y<sub>12</sub> ADP. Εν αντιθέσει με την κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται κυρίως από τα ισοένζυμα των κυτοχρωμάτων CYP3A και CYP2B6, και σε μικρότερο βαθμό από τα CYP2C9 και CYP2C19. Από την άλλη πλευρά, τα

τελευταία από τα παραπάνω κυτοχρωμικά ισοένζυμα αποτελούν τα δύο κύρια ένζυμα στο σχηματισμό του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης και αυτό εξηγεί το γιατί κοινές μεταλλάξεις απώλειας λειτουργικότητας σε αυτά τα αλληλία επηρεάζουν αρνητικά την κλοπιδογρέλη ενώ επιδρούν ελάχιστα στον σχηματισμό του ενεργού μεταβολίτη της πρασουγρέλης.<sup>30,31</sup>

Η πρασουγρέλη απέδειξε σύντομα ότι επιτυγχάνει υψηλότερη και ταχύτερη αναστολή συσσώρευσης αιμοπεταλίων (IPA) και μεγαλύτερη μείωση στα ποσοστά των φαρμακοδυναμικά μη-ανταποκρινόμενων ασθενών σε σύγκριση με τη συνηθισμένη δόση της κλοπιδογρέλης των 75 mg.<sup>29,31,59</sup> Μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι η πρασουγρέλη διατηρεί μεγαλύτερο αποτέλεσμα ως προς την αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων – ακόμη και συγκριτικά με υψηλότερες δόσεις κλοπιδογρέλης. Οι Wiviott και συνεργάτες έδειξαν σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη με διασταυρούμενο σχεδιασμό σε 201 ασθενείς μετά από PCI, ότι η πρασουγρέλη σε δόση 60 mg LD/ 10 mg MD πέτυχε υψηλότερα και πιο σταθερά επίπεδα αναστολής αιμοπεταλίων από την κλοπιδογρέλη σε δόση 600 mg LD/150 mg MD.<sup>12</sup> Η πρόσφατη μελέτη ACAPULCO ενίσχυσε αυτήν την παρατήρηση αποδεικνύοντας την ανωτερότητα της πρασουγρέλης στην αναστολή αιμοπεταλίων σε σύγκριση με την υψηλή δόση κλοπιδογρέλης MD 150 mg ή κλοπιδογρέλης 900 mg LD.<sup>60</sup> Σε μια μικρή αλλά ενδιαφέρουσα μελέτη, οι Pena και συνεργάτες περιέγραψαν την ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη σε 7 ασθενείς που παρουσίασαν θρόμβωση του stent. Η διαδοχική αύξηση της δόσης συντήρησης της κλοπιδογρέλης έως και τα 300 mg δεν μπορούσε να επιτύχει τα επίπεδα αναστολής που επιτύχανε η πρασουγρέλη. Και οι 7 ασθενείς, 6 εκ των οποίων είχαν τουλάχιστον ένα αλληλίο του CYP2C19 υπεύθυνο για φτωχό μεταβολισμό, δεν ανταποκρίθηκαν στα 150 mg κλοπιδογρέλης και 2 εξ αυτών παρέμειναν ανθεκτικοί ακόμη και στη δόση συντήρησης των 300 mg κλοπιδογρέλης ενώ η πρασουγρέλη πέτυχε επαρκή αναστολή των αιμοπεταλίων σε όλους τους ασθενείς.<sup>61</sup>

### Νέα Φάρμακα

Η σιλοσταζόλη είναι ένας δραστηκός αναστολέας της φωσφοδιαστεράσης και στοχεύει τόσο τα αιμοπεταλία όσο και τα κύτταρα των λείων μυών. Η αντιαιμοπεταλιακή της δράση μοιάζει με αυτήν της τικλοπιδίνης και θεωρείται αποτελεσματική για την πρόληψη της υποξείας θρόμβωσης του stent.<sup>62</sup> Η τριπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με την προσθήκη σιλοσταζό-

λης έχει αποδειχθεί, στο πλαίσιο αρκετών μεγάλης κλίμακας μελετών, πιο αποτελεσματική στην πρόληψη ανεπιθύμητων κλινικών συμβαμάτων, και ιδιαίτερα της θρόμβωσης του stent, χωρίς αύξηση στις παρενέργειες σε σύγκριση με την κλασική διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.<sup>63-65</sup> Από εργαστηριακής απόψεως, σε μελέτες που χρησιμοποίησαν τη μέθοδο μέτρησης Verify Now, έχει αναφερθεί ότι η σιλοσταζόλη επίσης παρουσιάζει αυξημένη αναστολή των αιμοπεταλίων συγκριτικά με τη συνηθισμένη δόση κλοπιδογρέλης.<sup>66</sup> Η συγχορήγηση σιλοσταζόλης με κλοπιδογρέλη επίσης φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική ως προς την αναστολή των αιμοπεταλίων ακόμη και όταν συγκρίνεται με υψηλή δόση συντήρησης της κλοπιδογρέλης (150 mg/ημέρα), όπως έχει καταδειχθεί και από τη Μελέτη ACCEL-RESISTANCE.<sup>67</sup> Η σιλοσταζόλη αποτελεί αδιαμφισβήτητα ένα εργαλείο που θα μπορούσε να αποδειχθεί χρήσιμο στην αντιμετώπιση της αντίστασης στην κλοπιδογρέλη.

Η τικαγρελόρη (Ticagrelor) είναι ένα δια στόματος χορηγούμενο φάρμακο απευθείας δράσεως το οποίο, όπως και η θειενοπυριδίνες, στοχεύει στον ADP υποδοχέα του P2Y12. Ωστόσο, εν αντιθέσει με την κλοπιδογρέλη και την πρασουγρέλη, η αναστολή του υποδοχέα που προκαλεί είναι αναστρέψιμη.<sup>68</sup> Η μελέτη PLATO συνέκρινε την τικαγρελόρη (180 mg δόση φόρτισης, 90 mg δύο φορές την ημέρα από και κι έπειτα) με την κλοπιδογρέλη (300-600 mg δόση φόρτισης, 75 mg ημερησίως από και και πέρα) σε 18,624 ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.<sup>69</sup> Η ομάδα της τικαγρελόρης παρουσίασε σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων αλλά συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας που δεν σχετιζόταν με επέμβαση της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG). Πρόσφατα η μελέτη RESPOND έδειξε ότι η θεραπεία με τικαγρελόρη μπορεί να αποτελεί μια κατάλληλη προσέγγιση για να αντιμετωπιστεί η μειωμένη ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο. Κατά τη θεραπεία με τικαγρελόρη, η αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων ήταν κάτω από τις τιμές ουδού που προηγούμενα συνδέονταν με ισχαιμικό κίνδυνο, όπως μετρήθηκαν με τις μεθόδους LTA, τη VerifyNow P2Y12, και τη VASP, σε 98% με 100% των ασθενών έναντι του 44% με 76% των ασθενών μετά από θεραπεία με κλοπιδογρέλη. Επιπλέον, η αντιαιμοπεταλιακή δράση της τικαγρελόρης ήταν η ίδια σε ανταποκρινόμενους και μη ανταποκρινόμενους.<sup>70</sup>

Η καγκρελόρη (Cangrelor), ένας άλλος αναστρέψιμος

μη-θειενοπυριδινικός αναστολέας του ADP υποδοχέα του P2Y12, που χορηγείται ενδοφλεβίως, εκτιμήθηκε στις μελέτες CHAMPION-PLATFORM<sup>71</sup> και CHAMPION-PCI.<sup>72</sup> Καμιά από τις δύο μελέτες δεν κατάφερε να αποδείξει ανωτερότητα σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη. In vitro ωστόσο, η προσθήκη ακόμα και μιας υποθεραπευτικής δόσης της καγκρελόρης στο εμπλουτισμένο σε αιμοπετάλια πλάσμα ασθενών που είχαν προηγούμενα ακολουθήσει αγωγή με κλοπιδογρέλη, είχε ως αποτέλεσμα μια επιπλέον μείωση της επαγόμενης από ADP συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, όπως αυτή μετρήθηκε με τη μέθοδο LTA. Επιπλέον, η θεραπεία με καγκρελόρη κατάφερε να μειώσει σημαντικά τη μεταβλητότητα μεταξύ ασθενών που παρατηρήθηκε στην αναστολή συσσώρευσης των αιμοπεταλίων που επάγεται από την κλοπιδογρέλη.<sup>73</sup> Η καγκρελόρη είναι ένας ισχυρός ενδοφλέβια χορηγούμενος ανταγωνιστής του υποδοχέα της ADP με ταχεία έναρξη και αποδρομή της δράσης της. Τέτοιες πολύτιμες ιδιότητες σαφέστατα χρήζουν περαιτέρω μελέτης που θα στοχεύει στην ταυτοποίηση της κατάλληλης θέσης της καγκρελόρης στη θεραπεία προκειμένου να παρακαμφθεί το εμπόδιο της αντίστασης στην κλοπιδογρέλη.

## Συμπέρασμα

Η χρήση της κλοπιδογρέλης έχει αυξηθεί εξαιρετικά κατά τα τελευταία χρόνια. Αυτό συμβαίνει χάρη στα αδιαμφισβήτητα οφέλη αποτελεσμάτων της, σε συνδυασμό με την ασπιρίνη, στη μείωση των ανεπιθύμητων κλινικών συμβαμάτων σε ασθενείς με ΟΣΣ και/ή PCI.

Έχουν προκύψει σχεδόν ταυτόχρονα τόσο εργαστηριακά όσο και κλινικά στοιχεία σε σχέση με την αντίσταση στην κλοπιδογρέλη. Το γεγονός ότι οι μέθοδοι μέτρησης της αιμοπεταλιακής αντιδραστικότητας έχουν γίνει πλέον εύκολες στη χρήση, οικονομικά εφικτές και συνοδευόμενες από μια καλή προγνωστική αξία, κατά πάσα πιθανότητα θα οδηγήσει στο να καταστούν οι μετρήσεις αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων εργαστηριακή εξέταση ρουτίνας στο εγγύς μέλλον.

Αυτό θα μπορούσε να σηματοδοτήσει την αρχή μιας εποχής εξατομικευμένης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής που θα βασίζεται στις εξετάσεις αιμοπεταλιακής αντιδραστικότητας. Πράγματι, οι υψηλότερες δόσεις φόρτισης και συντήρησης θα αποτελούν επιλογή σε ασθενείς με χαμηλή ανταπόκριση στη θεραπεία με κλοπιδογρέλη. Πιθανές εναλλακτικές



στρατηγικές θα περιλαμβάνουν τη χρήση πιο ισχυρών αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, παρόλο που τα πιθανά ωφέλιμα αποτελέσματα θα πρέπει να συνεκτιμώνται με τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η εξέταση των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών του ασθενούς, για παράδειγμα οι γενετικοί πολυμορφισμοί και το ατομικό προφίλ κινδύνου, σε συνδυασμό με τον περαιτέρω προσδιορισμό των μηχανισμών που οδηγούν στην αντίσταση στην κλοπιδογρέλη, θα προσφέρουν επιπλέον διαγνωστικά εργαλεία και θα οδηγήσουν στην εξατομίκευση της κατάλληλης αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας.

## Βιβλιογραφία

- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 2007; 116: e148-304.
- Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr., et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2009; 120: 2271-306.
- King SB, 3rd, Smith SC, Jr., Hirshfeld JW, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation*. 2008; 117: 261-295.
- Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al; Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005; 26: 804-847.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008; 29: 2909-2945.
- Dupont AG, Gabriel DA, Cohen MG. Antiplatelet therapies and the role of antiplatelet resistance in acute coronary syndrome. *Thromb Res*. 2009; 124: 6-13.
- Gurbel PA, Tantry US. Clopidogrel resistance? *Thromb Res*. 2007; 120: 311-321.
- Papathanasiou A, Goudevenos J, Tselepis AD. Resistance to aspirin and clopidogrel: possible mechanisms, laboratory investigation, and clinical significance. *Hellenic J Cardiol*. 2007; 48: 352-363.
- Ben-Dor I, Kleiman NS, Lev E. Assessment, mechanisms, and clinical implication of variability in platelet response to aspirin and clopidogrel therapy. *Am J Cardiol*. 2009; 104: 227-233.
- Aradi D, Vorobcsuk A, Lenkey Z, Horvath IG, Komocsi A. Low platelet disaggregation predicts poor response to 150 mg clopidogrel in patients with elevated platelet reactivity. *Platelets*. 21: 1-10.
- Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, et al. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation*. 2007; 115: 708-716.
- Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al. Prasugrel compared with high loading – and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation*. 2007; 116: 2923-2932.
- Price MJ, Berger PB, Angiolillo DJ, et al. Evaluation of individualized clopidogrel therapy after drug-eluting stent implantation in patients with high residual platelet reactivity: design and rationale of the GRAVITAS trial. *Am Heart J*. 2009; 157: 818-824.
- Marcucci R, Gori AM, Paniccia R, et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation*. 2009; 119: 237-242.
- Patti G, Nusca A, Mangiacapra F, Gatto L, D'Ambrosio A, Di Sciascio G. Point-of-care measurement of clopidogrel responsiveness predicts clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention results of the AR-MYDA-PRO (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Platelet Reactivity Predicts Outcome) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1128-1133.
- Jeong YH, Kim IS, Choi BR, Kwak CH, Hwang JY. The optimal threshold of high post-treatment platelet reactivity could be defined by a point-of-care VerifyNow P2Y12 assay. *Eur Heart J*. 2008.
- Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J*. 2008; 29: 992-1000.
- Lordkipanidze M, Pharand C, Palisaitis DA, Schampaert E, Diodati JG. Insights into the interpretation of light transmission aggregometry for evaluation of platelet aggregation inhibition by clopidogrel. *Thromb Res*. 2009; 124: 546-553.
- Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, Kopp CW. Comparison of methods to evaluate clopidogrel-mediated platelet inhibition after percutaneous intervention with stent implantation. *Thromb Haemost*. 2009; 101: 333-339.
- Paniccia R, Antonucci E, Gori AM, et al. Different methodologies for evaluating the effect of clopidogrel on platelet function in high-risk coronary artery disease patients. *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 1839-1847.
- van Werkum JW, van der Stelt CA, Seesing TH, Hackeng

- CM, ten Berg JM. A head-to-head comparison between the VerifyNow P2Y12 assay and light transmittance aggregometry for monitoring the individual platelet response to clopidogrel in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 2516-2518.
22. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010; 303: 754-762.
  23. Bouman H, Parlak E, van Werkum J, et al. Which platelet function test is suitable to monitor clopidogrel responsiveness? A pharmacokinetic analysis on the active metabolite of clopidogrel. *J Thromb Haemost* 2009.
  24. Savi P, Combalbert J, Gaich C, et al. The antiaggregating activity of clopidogrel is due to a metabolic activation by the hepatic cytochrome P450-1A. *Thromb Haemost.* 1994; 72: 313-317.
  25. Kim KA, Park PW, Hong SJ, Park JY. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel: a possible mechanism for clopidogrel resistance. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 84: 236-242.
  26. Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood.* 2006; 108: 2244-2247.
  27. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos.* 38: 92-99.
  28. Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41: 913-958.
  29. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: 2429-2436.
  30. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009; 360: 354-362.
  31. Varenhorst C, James S, Erlinge D, et al. Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2009; 30: 1744-1752.
  32. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *Jama* 2009; 302: 849-857.
  33. Jinnai T, Horiuchi H, Makiyama T, et al. Impact of CYP2C19 polymorphisms on the antiplatelet effect of clopidogrel in an actual clinical setting in Japan. *Circ J.* 2009; 73: 1498-503.
  34. Geisler T, Schaeffeler E, Dippon J, et al. CYP2C19 and non-genetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation. *Pharmacogenomics.* 2008; 9: 1251-1259.
  35. Fontana P, Hulot JS, De Moerloose P, Gaussem P. Influence of CYP2C19 and CYP3A4 gene polymorphisms on clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: 2153-2155.
  36. Frere C, Cuisset T, Morange PE, et al. Effect of cytochrome p450 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2008; 101: 1088-1093.
  37. Lee JM, Park S, Shin DJ, et al. Relation of genetic polymorphisms in the cytochrome P450 gene with clopidogrel resistance after drug-eluting stent implantation in Koreans. *Am J Cardiol.* 2009; 104: 46-51.
  38. Gladding P, Webster M, Zeng I, et al. The pharmacogenetics and pharmacodynamics of clopidogrel response: an analysis from the PRINC (Plavix Response in Coronary Intervention) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008; 1: 620-627.
  39. Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, Abgrall JF, Bosch J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 2508-2509.
  40. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 1149-1153.
  41. Chong E, Ensom MH. Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: a systematic review. *Pharmacotherapy.* 2003; 23: 460-471.
  42. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J.* 2009; 157: 148 e1-5.
  43. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost.* 2009; 101: 714-719.
  44. Price MJ, Nayak KR, Barker CM, Kandzari DE, Teirstein PS. Predictors of heightened platelet reactivity despite dual-antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2009; 103: 1339-1343.
  45. Bhatt DL, Cryer B, Contant CF, et al. The Cogent Trial. 2009. Available at: <http://www.clinicaltrialresults.org/Slides/TCT2009BhattCOGENTPressConference.ppt> Accessed online on 15th March 2010
  46. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation.* 2003; 107: 32-37.
  47. Neubauer H, Gunesdogan B, Hanefeld C, Spiecker M, Mugge A. Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function--a flow cytometry study. *Eur Heart J.* 2003; 24: 1744-1749.
  48. Clarke TA, Waskell LA. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin. *Drug Metab Dispos.* 2003; 31: 53-59.
  49. Mitsios JV, Papathanasiou AI, Rodis FI, Elisaf M, Goudevos JA, Tselepis AD. Atorvastatin does not affect the antiplatelet potency of clopidogrel when it is administered concomitantly for 5 weeks in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2004; 109: 1335-1338.
  50. Hong SJ, Park JY, Kim KA, et al. Comparison of low vs moderate dose of atorvastatin in clopidogrel resistance after coronary stenting in Korean patients with acute coronary syndrome. *Circ J.* 2009; 73: 1111-1118.
  51. Riondino S, Petrini N, Donato L, et al. Effects of rosuvastatin on platelet inhibition by clopidogrel in cardiovascular patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2009; 28: 151-155.
  52. Geisler T, Zurn C, Paterok M, et al. Statins do not adversely affect post-interventional residual platelet aggregation and outcomes in patients undergoing coronary stenting treated by dual antiplatelet therapy. *Eur Heart J.* 2008; 29: 1635-1643.
  53. Farid NA, Small DS, Payne CD, et al. Effect of atorvastatin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel in healthy subjects. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 1483-1494.
  54. Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, Yoho JA, Herzog WR,

- Tantry US. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 1392-1396.
55. Gurbel PA, Bliden KP, Zaman KA, Yoho JA, Hayes KM, Tantry US. Clopidogrel loading with eptifibatid to arrest the reactivity of platelets: results of the Clopidogrel Loading With Eptifibatid to Arrest the Reactivity of Platelets (CLEAR PLATELETS) study. *Circulation.* 2005; 111: 1153-1159.
  56. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. High clopidogrel loading dose during coronary stenting: effects on drug response and interindividual variability. *Eur Heart J.* 2004; 25: 1903-1910.
  57. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation.* 2005; 112: 2946-1950.
  58. Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 1404-11.
  59. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2006; 27: 1166-1173.
  60. Montalescot G, Sideris G, Cohen R, et al. Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome. *Thromb Haemost.* 2006; 103: 213-223.
  61. Pena A, Collet JP, Hulot JS, et al. Can we override clopidogrel resistance? *Circulation.* 2009; 119: 2854-2857.
  62. Ochiai M, Eto K, Takeshita S, et al. Impact of cilostazol on clinical and angiographic outcome after primary stenting for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1999; 84: 1074-1076, A6, A9.
  63. Douglas JS, Jr., Holmes DR, Jr., Kereiakes DJ, et al. Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. *Circulation* 2005; 112: 2826-2832.
  64. Han Y, Li Y, Wang S, et al. Cilostazol in addition to aspirin and clopidogrel improves long-term outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: a randomized, controlled study. *Am Heart J.* 2009; 157: 733-739.
  65. Lee SW, Park SW, Hong MK, et al. Triple versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting: impact on stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 1833-1837.
  66. Kim JY, Lee K, Shin M, et al. Cilostazol could ameliorate platelet responsiveness to clopidogrel in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2007; 71: 1867-72.
  67. Jeong YH, Lee SW, Choi BR, et al. Randomized comparison of adjunctive cilostazol versus high maintenance dose clopidogrel in patients with high post-treatment platelet reactivity: results of the ACCEL-RESISTANCE (Adjunctive Cilostazol Versus High Maintenance Dose Clopidogrel in Patients With Clopidogrel Resistance) randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 1101-1109.
  68. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J.* 2006; 27: 1038-1047.
  69. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1045-1057.
  70. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Response to Ticagrelor in Clopidogrel Nonresponders and Responders and Effect of Switching Therapies. The RESPOND Study. *Circulation* 2010; 121: 1188-1199.
  71. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2330-2341.
  72. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2318-2329.
  73. Bouman HJ, van Werkum JW, Hackeng CM, Clappers N, Ten Berg JM. Cangrelor increases the magnitude of platelet inhibition and reduces interindividual variability in clopidogrel-pretreated subjects. *Neth Heart J* 2009; 17: 195-198.
  74. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004; 109: 3171-3175.
  75. Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, et al. Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POST-STENTING Study. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 1820-1826.
  76. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. High post-treatment platelet reactivity identified low-responders to dual antiplatelet therapy at increased risk of recurrent cardiovascular events after stenting for acute coronary syndrome. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 542-549.
  77. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 1742-1750.
  78. 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; 27: 2420-2425.
  79. Bliden KP, DiChiara J, Tantry US, Bassi AK, Chaganti SK, Gurbel PA. Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate? *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 657-666.
  80. Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003; 59: 295-302.
  81. Ajzenberg N, Aubry P, Huisse MG, et al. Enhanced shear-induced platelet aggregation in patients who experience subacute stent thrombosis: a case-control study. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 1753-1756.
  82. Gurbel PA, Bliden KP, Samara W, et al. Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 1827-1832.
  83. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 2312-2317.
  84. Geisler T, Zurn C, Simonenko R, et al. Early but not late stent thrombosis is influenced by residual platelet aggregation in patients undergoing coronary interventions. *Eur Heart J.* 2010; 31: 59-66.