Přehledový článek | Review

Antitrombotická léčba a její klinické monitorování

(Clinical monitoring of the antithrombotic treatment)

Jan Vojáček

I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové
a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 2. 1. 2012

Přepřacován: 23. 1. 2012

Přijat: 24. 1. 2012

Klíčová slova:

Antikoagulační léčba

Protidestičková léčba

SOUHRN

Následky trombózy, ať již v arteriálním řečišti, v žilním systému, nebo v levé síni při fibrilaci síní, jsou daleko nejčastější příčinou úmrtí. Proto je prevenci a léčbě trombózy věnována v současné době velká pozornost. Cílem tohoto přehledového článku je shrnout současné poznatky o laboratorních možnostech a klinické použitelnosti monitorování antitrombotické léčby. Z praktických důvodů je pozornost omezena na problémy monitorace antikoagulační a protidestičkové léčby.

© 2012, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Komplikace vzniku trombózy, ať již v arteriálním řečišti, v žilním systému, nebo v levé síni při fibrilaci síní, jsou daleko nejčastější příčinou úmrtí. Proto je prevenci a léčbě trombózy věnována v současné době velká pozornost.

Antitrombotickou léčbou rozumíme z klinického pohledu:

1. léčbu antikoagulační,
2. léčbu protidestičkovou,
3. léčbu trombolytickou.

Cílem tohoto sdělení je shrnout současné poznatky o laboratorních možnostech a klinické použitelnosti monitorování antitrombotické léčby. Z praktických důvodů je pozornost omezena na problémy monitorace antikoagulační a protidestičkové léčby.

1 Monitorování antikoagulační léčby

Použití klasických léků pro antikoagulační léčbu bylo donedávna vázáno na přísnou laboratorní kontrolu jejich

účinnosti, a to jak ve smyslu nedostatečného, tak nadměrného dávkování. Nejstarší léky užívané pro antikoagulaci – warfarin i heparin – mají velmi úzké terapeutické rozmezí, a proto jejich správné terapeutické využití bylo a je úzce spjato s nutností přesné laboratorní kontroly. V případě nedostatečných hodnot je pacient ohrožen tromboembolickými komplikacemi, naopak v případě vyšších hodnot krvácivými komplikacemi (obr. 1).

Warfarin po mnoho desetiletí zůstával jediným perorálním antikoagulanciem. Řada studií prokázala výrazný účinek warfarinu oproti placebu u fibrilace síní, účinný je i u tromboembolické nemoci nebo u nemocných po náhradě chlopně kovovou protézou. U nemocných s fibrilací síní byl warfarin výrazně účinnější ve studii s plnou dávkou oproti warfarinu podávanému v malé dávce, byl významně účinnější než kyselina acetylsalicylová (ASA) a rovněž byl výrazně účinnější než kombinace kyseliny acetylsalicylové s clopidogrelem. Samotná kyselina acetylsalicylová není účinná v prevenci systémových embolizací u fibrilace síní ani u tromboembolické nemoci,

kombinace kyseliny acetylsalicylové s clopidogrelem je účinnější u fibrilace síní než samotná kyselina acetylsalicylová, ale výrazně méně účinná než warfarin [1]. Použití warfarinu je spojeno s velmi obtížným dávkováním a s nutností přísné laboratorní kontroly pomocí protrombinového testu (PT), lépe vyjádřeného jako INR (international normalized ratio). Jen dvě třetiny nemocných (a ve vyšších věkových skupinách ještě méně) jsou warfarinem skutečně léčeny, procento nemocných v terapeutickém rozmezí warfarinu se ve studiích ACTIVE a SPORTIF pohybovalo pouze mezi 64–68 % a ve studii RE-LY v rozmezí 41–77 %. Příčiny problémů správné léčby warfarinem spočívají mimo jiné v přítomnosti genetických polymorfismů či lékových interakcí, ale především jsou to časté změny vstřebávání v důsledku potravinových interakcí i u těchto nemocných v průběhu celkem normálního životního režimu. Navíc vzhledem ke zmíněným problémům není u poloviny indikovaných nemocných (a ve vyšších věkových kategoriích patrně i více) z rozhodnutí pacienta nebo lékaře warfarin vůbec podáván [1]. Z klinického hlediska se jako optimální rozmezí s maximem účinku a minimem krvácivých komplikací jeví hodnoty 2,0–3,0 (obr. 1). Ve studii RE-LY se v otevřené warfarinové větvi ukázalo, že pokud byli nemocní rozděleni do kvartilů podle procenta výsledků v účinném pásmu antikoagulace, mortalita přímo souvisela se stupněm úspěšnosti antikoagulační léčby.

Obr. 1 – Terapeutické rozmezí warfarinu

OR – odds ratio; INR – international normalized ratio.

Z nepřímých inhibitorů trombinu (tj. vyžadujících přítomnost antitrombinu) se klinicky stále používá nefrakcionovaný heparin (UFH). Jeho účinnost se monitoruje pomocí aktivovaného parciálního tromboplastinového času (activated partial thromboplastine time – APTT) (parciální proto, že v aktivaci směsi chybí tkáňový faktor). Je udávána doba do sražení dekalifikované krve po přidání aktivátoru a vápníku (normálně 25–39 vteřin) nebo jako poměr k době sražení u zdravého jedince bez antikoagulační léčby (tabulka 1).

Tabulka 1 – Cílové hodnoty APTT pro hodnocení účinnosti heparinu

— APTT	0,9–1,1	norma
— APTT	2–2,5× vyšší	při adekvátní léčbě nefrakcionovaným heparinem

Tabulka 2 – Cílové hodnoty ACT pro hodnocení účinnosti heparinu

— ACT	80–140 s	norma
— ACT	200–300 s	terapeutické hodnoty

Ve studii GUSTO I u 29 656 nemocných Granger a spol. [2] prokázali, že hodnoty APTT mezi 50–70 vteřinami jsou spojeny s nejnižším výskytem jak ischemických, tak i krvácivých komplikací.

Při výkonech vyžadujících podání nefrakcionovaného heparinu, např. u mimotělního oběhu [3,4], hemodialýzy nebo při koronárních intervenčních výkonech lze monitorovat léčbu heparinem i pomocí ACT (aktivovaný koagulační čas – activated clotting time nebo activated coagulation time) [5] (tabulka 2). Test je prováděn přímo u lůžka nemocného nebo na sále.

Aktivovaný koagulační čas je kvantitativní test koagulace založený na stejném principu jako APTT, sražení plné krve je však iniciováno kontaktním aktivátorem bez přidání fosfolipidů a vápníku. Používá se k monitorování antikoagulačního účinku vysokých dávek heparinu. Normální hodnoty ACT jsou 80–140 vteřin. Požadovaná hodnota se liší podle důvodu heparinizace a je 200–350 vteřin u koronárních intervencí a 400–500 vteřin u mimotělního oběhu. Aktivovaný koagulační čas nekoreluje s jinými koagulačními testy, ukazuje spíše stupeň zamezení tvorby trombu. Výsledky jsou velice citlivé na správnou metodologii, na počet a funkci destiček, na stupeň hypotermie, hemodiluce a mohou být ovlivněny i některými léky, například aprotininem. Pečlivé dodržování pokynů výrobce a správné metodiky je důležité, odběry nesmějí být prováděny ze vstupu, kam byl aplikován heparin, a odebraná krev musí být okamžitě zpracována – vstříknuta do testovací zkumavky, přidán aktivátor a aktivován časoměřič.

Ferguson a spol. prokázali počátkem devadesátých let minulého století u souboru 1 469 nemocných s PCI po standardní dávce heparinu podle váhy, že komplikace byly častější u nemocných s ACT < 250 sekund než u nemocných s ACT > 300 s [6,7].

Aktivovaný koagulační čas je vhodný test i k hodnocení antikoagulační aktivity nízkomolekulárního heparinu dalteparinu při jeho nitrožilním podání [8].

Ve studii EASY byl hodnocen osud nemocných po perkutánní koronární intervenci (PCI) provedené radiální přístupem při kombinaci abciximabu, clopidogrelu a kyseliny acetylsalicylové. Konečný ACT > 330 vteřin byl spojen s nejmenším peri-PCI poškozením a s nejlepší pro-

gnózou během následujících tří let a bez zvýšeného rizika krvácení [9].

Pro použití kombinační antitrombotické léčby na pozadí účinné dávky moderních protidestičkových látek se ukazuje, že pro provádění koronárních intervencí se stentingem postačují i nižší dávky heparinu s cílovým ACT 200 sekund nebo i těsně pod touto hranicí [10]. Toto nemusí platit pro nemocné s akutním infarktem myokardu s elevací úseku ST (STEMI) či pro PCI bez stentingu.

V jiné studii hodnotící výskyt velkých krvácivých komplikací po primární PCI pro STEMI byl mimo jiné vyšší ACT u nemocných s výskytem krvácení oproti nemocným bez krvácení (284 ± 63 vs. 248 ± 57 vteřin, $p = 0,007$), multifaktoriální analýza ukázala hodnoty ACT > 250 vteřin jako rizikové, výskyt krvácení zvyšoval šestiměsíční mortalitu [11].

Podávání nízkomolekulárních heparinů – LMWH (enoxaparin, nadroparin, dalteparin atd.) monitorujeme pomocí aktivity anti Xa (odběr krve 3–4 h po podání heparinu) (tabulka 3).

Tabulka 3 – Cílové hodnoty anti Xa pro podávání nízkomolekulárních heparinů

— anti Xa	0,5–1,2 IU/ml	norma pro podávání 2x denně
	$> 1,6$	vyšší riziko krvácivých komplikací

Zkušenosti ze studie OASIS-5 ukazují, že podávání enoxaparinu může být spojeno se zvýšeným rizikem krvácení především u starších nemocných a u osob se sníženou glomerulární filtrací. Při podávání enoxaparinu rizikovým nemocným je proto vhodný výpočet nebo stanovení glomerulární filtrace (výpočet je k dispozici na www.nephron.com) s následující úpravou dávky enoxaparinu:

- GF > 50 ml/min – dávka dle váhy
- GF 30–50 ml/min – redukována dávka (vhodné kontroly anti Xa)
- GF < 30 ml/min – dávka dle anti Xa (v některých zemích podání kontraindikováno)

Terapeutické rozmezí anti Xa je 0,5–1,2 (při hodnotách $> 1,6$ je zvýšené riziko krvácení).

Z novějších antikoagulancií nepřímý inhibitor Xa pentasacharid fondaparinux má příznivější poměr účinnosti a rizika než nízkomolekulární hepariny a nevyžaduje monitoraci, i když je možné měřit hodnotu modifikovaného anti Xa.

Přímý intravenózní inhibitor trombinu bivaluridin ve studii REPLACE-2 u 6 010 pacientů s elektivní PCI a ve studii ACUITY u 13 819 nemocných se středně a vysoce rizikovým akutním koronárním syndromem prokázal stejnou účinnost a méně krvácivých komplikací ve srovnání s kombinací heparinu a abcximabu. Jeho účinnost lze monitorovat jak pomocí ACT, tak APTT.

Jedním z nových antitrombotik je dabigatran-etexilát, perorální přímý trombinový inhibitor, který je účinný po konverzi sérovou esterázou (nezávislou na cytochromu

P-450) na svoji aktivní formu. Inhibuje jak volný trombin, tak trombin vázaný na fibrin a trombinem indukovanou agregaci destiček. Dabigatran-etexilát je po perorálním podání rychle absorbován a měněn na dabigatran v játrech a v plazmě. Dosahuje maximální plazmatické koncentrace během jedné až dvou hodin a klesá s poločasem 14–17 h, je vylučován z 80 % ledvinami. Dabigatran-etexilát nemá specifické antidotum, jeho poločas je však krátký a jeho účinky lze nespecificky zrušit podáním vyšších dávek přípravku Prothromplex Total NF (obsahuje faktor II, VII, IX a X).

Dabigatran se ukazuje jako lék minimálně ovlivnitelný dietními a lékovými interakcemi a genetickými polymorfismy. V indikaci prevence tromboembolismu u nemocných s fibrilací síní se podává standardní dávka dvakrát denně a není nutná klinická monitorace účinnosti. Laboratorně dabigatran prodlužuje APTT. Ten je u dabigatranu vhodný ke korekci supranormálních hodnot, při APTT > 80 vteřin v době nejnižší koncentrace léku (před podáním další dávky) se zvyšuje riziko krvácení. Při dávce dabigatranu 2x 150 mg je nejvyšší hodnota APTT dvojnásobně zvýšena oproti kontrole, za 12 hodin zůstává ještě 1,5x vyšší než kontrola. Aktivovaný parciální tromboplastinový čas je však schopen posoudit antikoagulační aktivitu přímých inhibitorů trombinu (včetně dabigatranu) pouze semikvantitativně, nehodí se k jejímu stanovení u vysokých koncentrací. Vysoké hodnoty APTT by měly být posouzeny stanovením ECT (ecarin clotting time – doba srážení po podání ecarinu) nebo dilučním TT (thrombin time – trombinový čas) (Hemoclot). Se zvyšující se plazmatickou koncentrací dabigatranu dochází k lineárnímu prodlužování APTT s platem při vyšších koncentracích (≥ 200 ng/ml). Při supratherapeutických dávkách dabigatranu (400 mg 3x denně) bylo APTT v poměru 2–3 při nejnižší i nejvyšší plazmatické koncentraci dabigatranu (> 400 –500 ng/ml). Aktivovaný parciální tromboplastinový čas málo reflektuje rozsah koncentrací, které se mohou vyskytnout u nemocných při léčbě dabigatranem [12].

Účinnost přímých inhibitorů trombinu včetně dabigatranu je mimo jiné možné stanovovat pomocí relativně senzitivních ukazatelů aktivity ECT a TT. Nověji se pro hodnocení účinku dabigatranu zavádí test Hemoclot (má certifikaci CE). Test je kalibrován pro přímé inhibitory trombinu. Souprava je v současné době schválena pro testování hirudin, dabigatranu a argatrobanu. Výsledky jsou založeny na chronometrické metodě: poskytuje čas srážení a po příslušné kalibraci zpětně určí plazmatickou koncentraci dabigatranu. V klinicky používaných dávkách dabigatran neovlivňuje protrombinový čas (PT) ani INR.

U warfarinu vzhledem k delšímu biologickému poločasu (poločas S-warfarinu je 18–35 h a R-warfarinu 20–70 h) při pravidelném podávání ve stejných denních dávkách není stanovení INR závislé na době odběru. Naproti tomu odběr na stanovení antikoagulační aktivity dabigatranu by měl být prováděn vždy před podáním následující dávky vzhledem k jeho krátkému biologickému poločasu.

Trombinový čas přímo reflektuje aktivitu trombinu v plazmě a lineárně se prodlužuje při stoupajících plazmatických koncentracích přímých inhibitorů trombinu. Problémem je příliš vysoká senzitivita, takže vzhledem k chybějící standardizaci reagentů v různých laboratořích

hodnoty při vyšších koncentracích často překračují maximální čas měření použitých koagulometrů.

Proto byl zaveden diluční trombinový čas (Hemoclot) – Hemoclot Thrombin Inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France), jehož senzitivní esej umožňuje kvantitativní stanovení přímé trombinové aktivity v plazmě. Test je založený na inhibici konstantní a definované koncentrace trombinu. Srážení v testované plazmě je iniciováno přidáním vysoce purifikovaného α -trombinu. Test může být použit pro jakýkoliv přímý inhibitor trombinu. Závislost mezi dobou srážení a koncentrací dabigatranu je lineární. Nejpresnější je přímá kalibrace lyofilizovaným standardem dabigatranu, méně přesná je kalibrace hirudinem [12].

Ecarinová esej (ECT) je specifická pro měření tvorby trombinu. Aktivátorem je hadí jed ecarin, který specificky aktivuje protrombin a generuje meizotrombin, nestabilní prekursor trombinu. Vzhledem k tomu, že přímé inhibitory trombinu jsou schopny inhibovat trombinu podobnou aktivitu meizotrombinu, ecarinový test umožňuje přímé měření jejich účinku. U zdravých dobrovolníků a u nemocných byla prokázána lineární závislost mezi ecarinovým časem srážení a plazmatickou koncentrací přímých inhibitorů trombinu. ECT poměr 2–4 byl naměřen po podání 2× 150 mg dabigatranu. Přestože klinická zkušenost upřednostňuje ECT před APTT pro hodnocení účinku přímých inhibitorů trombinu, jeho použití je zatím spíše výzkumné vzhledem k absenci široce dostupných, standardizovaných a snadno použitelných komerčních kitů [12].

Prothrombinase-induced clotting test (PiCT) [13,14] se používá pro monitoraci účinků fondaparinuxu, dabigatranu, rivaroxabanu, byl řadu let používán i pro monitoraci nefrakcionovaného heparinu, hirudinu a nízkomolekulárního heparinu.

PiCT (Pentapharm, Basel, Switzerland) je esej senzitivní na inhibitory faktoru Xa a faktoru IIa. Test je založen na přidání faktoru Xa a hadího jedu RVV-V (Russell's viper venom factor V activator) se specifickou aktivací faktoru V a fosfolipidů v plazmě chudé na destičky (platelet-poor plasma – PPP). Po inkubaci je směs rekalcifikována a je určena doba srážení ve vteřinách. Je vysoce senzitivní a lineárně závislý pro nefrakcionovaný heparin (UFH), nízkomolekulární heparin (LMWHs), r-hirudin a argatroban. Fondaparinux má nelineární odpověď.

Parenterální přímé inhibitory trombinu hirudin, lepirudin, bivalirudin můžeme s výše uvedenými omezeními monitorovat pomocí APTT, ecarinovým testem (ECT) nebo dilučním trombinovým časem (Hemoclot) – (odběr je nutný 4 h po podání). Další možností je provedení protrombinázou indukovaného koagulačního testu (PiCT).

2 Monitorování protideštičkové léčby

Protideštičková léčba v poslední době prochází velmi rychlým vývojem a dnes máme k dispozici pro klinické použití vedle klasických léků i dva nové přípravky. To by mohlo umožnit větší individualizaci strategie vedení protideštičkové léčby.

Indikace a dávkování protideštičkové léčby doposud spočívá spíše ve standardním dávkování v závislosti na kli-

nické diagnóze než na řízené strategii určené podle individuálně stanovené účinnosti. Léčba nejčastěji používanými přípravky – kyselinou acetylsalicylovou a clopidogrelem – však může být z různých – a u obou uvedených léků odlišných – důvodů u části nemocných neúčinná.

Vysoká reziduální aktivita destiček při antiagregační léčbě je spojena s vyšším výskytem trombotických komplikací [15–17], a naopak existuje i laboratorně dokumentovatelná hranice příliš nízké agregability se zvýšeným výskytem krvácivých komplikací [17].

Dosud chyběly důkazy pro to, že stanovení laboratorní účinnosti a následná změna protideštičkové léčby má klinický dopad. Že tomu tak je, naznačuje studie Bonella a spol. s použitím VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein), která recentně dokumentovala, že i při zvýšení účinnosti protideštičkové léčby při použití prasugrelu je asi u 25 % nemocných přetrvávající vysoká aktivita destiček spojena se zhoršením prognózy [18]. Zavedení nových a účinnějších protideštičkových léků prasugrelu a ticagreloru do klinického zkoušení a praxe však vedlo k iniciaci nových studií, které by měly porovnat rutinní podání silnějšího léku se strategií, při níž bude stanovena laboratorní účinnost stávající kombinace a silnější lék bude podán pouze při její laboratorně prokázané neúčinnosti. Takovouto studií je například probíhající ARCTIC, v níž jsou nemocní randomizováni buď k rutinnímu podání prasugrelu, nebo ke stanovení reziduální destičkové reaktivity a ke změně clopidogrelu za prasugrel jen u nemocných s vysokou reziduální reaktivitou.

Hodnocení agregability destiček

Pro hodnocení agregability destiček může být použito několik metod. V současné době jsou za reprodukovatelné, spolehlivé a prognosticky relevantní považovány světelná agregometrie (light transmission aggregometry – LTA), VerifyNow (turbidimetrický optický detekční systém) a MULTIPLATE (mnohočetná elektrodová impendanční agregometrie) [16].

LTA hodnotí průnik světla během agregace v plazmě chudé na destičky a bohaté na destičky (platelet rich plasma – PRP) po stimulaci destičkovým aktivátorem (arachidonová kyselina, kolagen, adenosindifosfát, ristocetin, adrenalin, kationický propylgalát atd.) (obr. 2). Výsledky jsou vyjadřovány jako maximální agregace (AU), rychlost agregace (AU / min nebo %/min) nebo jako plocha pod agregační křivkou (AU × min). U nemocných na antiagregační léčbě bývá výsledek vyjádřen jako procento agregability destiček z výchozí hodnoty bez léčby [19]:

$$(1\text{-residual aggregation/baseline aggregation}) \times 100$$

Specifické testy s aktivací arachidonovou kyselinou, které závisejí na tvorbě endogenního tromboxanu s vysokou koncentrací arachidonové kyseliny (až 1 mM), hodnotí schopnost ASA blokovat cestu přes COX-1 s následnou inhibicí tvorby tromboxanu A_2 (TXA₂). Protože i kompletně inhibovaná COX-1 aktivita může být obcházena několika dalšími destičky aktivujícími cestami, méně specifické funkční testy mohou detekovat vysokou destičkovou aktivitu, i když je COX-1 kompletně zablokována [20,21]. Méně specifictí agonisté, jako je kolagen, ristocetin, adre-

Obr. 2 – LTA hodnotí průnik světla během agregace v plazmě chudé na destičky a bohaté na destičky po stimulaci destičkovým aktivátorem (arachidonová kyselina, kolagen, adenosindifosfát, ristocetin, adrenalin, kationický propylgalát atd.).

nalín nebo kationický propylgalát, hodnotí tedy i cesty nezávislé na COX-1 účincích ASA. Zvýšený obrát destiček, přechodná exprese COX-2 v nových destičkách nebo mimodestičkové zdroje TXA₂ mohou mít za následek zvýšenou destičkovou aktivitu i při léčbě ASA [22].

Nedostatečné potlačení destičkových funkcí při antiagregační léčbě souvisí s celou řadou příčin, počínaje nespouprací nemocného přes nedostatečné dávkování léků, špatnou absorpci z gastrointestinálního traktu, interakci s jinými léky až po definované genetické polymorfismy.

Zvýšená destičková aktivita přes léčbu je častější u nemocných s akutním koronárním syndromem [23] a znamená i nepříznivou prognózu [15]. To může souviset i se zvýšením markerů zánětu u těchto nemocných [15,24,25] nebo se zvýšenou aktivitou tkáňového faktoru [26].

VerifyNow se používá k hodnocení účinku protideštičkové terapie přípravky ze skupiny ASA, thienopyridinů (clopidogrel, prasugrel, ticlopidin a další) a blokátorů GPIIb/IIIa (abciximab, eptifibatid) (obráz. 3). VerifyNow Aspirin Test – aktivátorem je arachidonová kyselina, jednotky ARU (Aspirin Reaction Units), hraniční hodnota je nejčastěji uváděna

550 ARU s tím, že hodnoty ≥ 550 ARU znamenají normální agregabilitu destiček a hodnoty < 550 ARU znamenají dostatečnou inhibici agregability destiček kyselinou acetylsalicylovou. Tento test nelze provádět u nemocných léčených jinými protideštičkovými léky, jako jsou clopidogrel, prasugrel, inhibitory destičkového receptoru IIb/IIIa.

VerifyNow P₂Y₁₂ test – jako aktivátor se používá ADP, test je zaměřen na hodnocení agregability destiček u nemocných již léčených clopidogrelem (TEST), proto využívá jako kontrolní bazální hodnotu agregaci po aktivaci modifikovaným aktivátorem trombinového receptoru – iso-TRAP (thrombin receptor activating peptide) v referenčním kanále (BASE). Výsledek testu je uváděn jako absolutní P₂Y₁₂-Reaction-Units (PRU) a jako procento inhibice (% inhibition), počítané následovně

$$100 - (\text{TEST}/\text{BASE} \times 100)$$

nebo

$$[(\text{BASE} - \text{TEST})/\text{BASE}] \times 100$$

Obr. 3 – VerifyNow hodnotí změny průniku světla po agregaci aktivovaných destiček na částicích (korálky) potažených fibrinogenem

Obr. 4 – Systém MULTIPLATE je založen na principu, že destičky agregované na smáčivém povrchu metalických čidel zvyšují elektrický odpor měřený mezi dvojicí těchto senzorů.

VerifyNow GP IIb/IIIa test – používá iso-TRAP (Thrombin Receptor Activating Peptide) jako aktivátor, hodnoty jsou uváděny v Platelet Aggregation Units (PAU).

MULTIPLATE hodnotí funkci destiček v plné krvi. Princip metody spočívá v tom, že destičky agregované na smáčivém povrchu metalických čidel zvyšují elektrický odpor měřený mezi dvojicí těchto senzorů (obr. 4). U ASPI-testu je aktivátorem kyselina arachidonová, při dostatečné blokádě kyselinou acetylsalicylovou je hraniční hodnota ≤ 50 j., hodnoty nad 50 j. znamenají neúčinnou léčbu ASA. ADPtest je vhodný pro posouzení léčby clopidogrelem, ticagrelomem, prasugrelem nebo ticlopidinem, při dostatečné blokádě je ≤ 45 j., hodnoty nad 45 již znamenají neúčinnou léčbu. Počáteční zkušenosti nasvědčují tomu, že pro hodnocení účinků léčby ticagrelomem bude pravděpodobně nutné použít jiné hraniční hodnoty a je nutné podávat vyšší dávku ADP jako aktivátoru – tj. 0,6 mol/l. TRAPtest hodnotí efekt léčby IIb/IIIa inhibitory, ASA i inhibitory ADP, při dostatečné blokádě je ≤ 60 j., hodnoty nad 60 j. znamenají neúčinnou léčbu (tabulka 4).

Tabulka 4 – Referenční rozmezí pro MULTIPLATE

Induktor	Plocha pod křivkou	Hraniční hodnota
ASPItest	74–136	30
ADPtest	53–122	50
ADPtest HS	31–107	25
TRAPtest	94–156	30

Stanovení reziduální reaktivity destiček při léčbě nelze považovat za test výskytu trombózy v arteriálním řečišti (jako je například troponin markerem pro nekrózu myokardu), ale je to test ukazující pouze zvýšené riziko výskytu trombotických komplikací (jako například hyperlipoproteinémie je rizikovým faktorem vzniku a progresu aterosklerózy). Ke vzniku trombotických komplikací je nutná jak zvýšená reziduální reaktivita destiček, tak určitý substrát (neendotelizované struty stentu, ruptura plátu atd.). Dosavadní údaje svědčí pro to, že dostatečné potlačení aktivity destiček snižuje na minimum vznik trombotických komplikací. Byla dokumentována dobrá krátkodobá reprodukovatelnost testů agregability, ve středně a dlouhodobém horizontu však může být výsledek testu ovlivněn celou řadou dalších skutečností, proto je doporučováno opakované provedení testu v průběhu času [27].

Podporováno výzkumným záměrem MZO 00179906.

Literatura

- [1] Vojáček J. The results of the RE-LY study promise more effective, safer and easier prevention of embolic complications in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Vnitř Lék* 2009;11:1085–8.
- [2] Granger CB, Hirsch J, Califf RM, et al. Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-I trial. *Circulation* 1996;93:870–8.
- [3] Hill JD, Dontigny L, de Leval M, et al. A simple method of heparin management during prolonged extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 1974;17:129–34.
- [4] Mattox KC, Guinn GA, Rubio PA, et al. Use of the activated coagulation time in intraoperative heparin reversal for cardiopulmonary operations. *Ann Thorac Surg* 1975;19:634–8.
- [5] Hattersley PG. Activated coagulation time of whole blood. *JAMA* 1966;196:436–40.
- [6] Ferguson JJ, Dougherty KG, Gaos CM, et al. Relation between procedural activated coagulation time and outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1061–5.
- [7] Ferguson JJ. All ACTs are not created equal [editorial]. *Tex Heart Inst J* 1992;19:1–3.
- [8] Marmur JD, Poludasu S, Feit A, et al. Activated clotting time (ACT)-guided intravenous dalteparin dosing during percutaneous coronary intervention. *J Invas Cardiol* 2008;20:323–7.
- [9] Bertrand OF, Rodés-Cabau J, Rinfret S, et al. Impact of final activated clotting time after transradial coronary stenting with maximal antiplatelet therapy. *Am J Cardiol* 2009;104:1235–40.
- [10] Capuano C, Sesana M, Leonzi O, Cuccia CJ. Safety and efficacy of low-dose unfractionated heparin during percutaneous coronary revascularisation and the relationship between activated clotting time and haemorrhagic or ischaemic complications: our results. *Cardiovasc Med* 2006;7:866–71.
- [11] Fuchs S, Kornowski R, Teplitsky I, et al. Major bleeding complicating contemporary primary percutaneous coronary interventions-incidence, predictors, and prognostic implications. *Cardiovasc Revasc Med* 2009;10:88–93.
- [12] van Ryn J, Stangier JJ, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116–27.
- [13] Samama MM, Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulants. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:761–72.
- [14] Calatzis A, Peetz D, Haas S, et al. Prothrombinase-induced clotting time assay for determination of the anticoagulant effects of unfractionated and low-molecular-weight heparins, fondaparinux, and thrombin inhibitors. *Am J Clin Pathol* 2008;130:446–54.
- [15] Gurbel PA, Tantry US. The relationship of platelet reactivity to the occurrence of post-stenting ischemic events: emergence of a new cardiovascular risk factor. *Rev Cardiovasc Med* 2006;7(Suppl 4):387–95.
- [16] Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity, Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:919–33.
- [17] Sibbing D, Byrne RA, Bernlochner I, Kastrati A. High platelet reactivity and clinical outcome – fact and fiction. *Thromb Haemost* 2011;106:191–202.
- [18] Bonello L, Pansieri M, Mancini J, et al. High on-treatment platelet reactivity after prasugrel loading dose and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:467–73.
- [19] Lordkipanidzé M, Pharand C, Nguyen TA, et al. Comparison of four tests to assess inhibition of platelet function by clopidogrel in stable coronary artery disease patients. *Eur Heart J* 2008;29:2877–85.

- [20] Weber AA, Adamzik M, Bachmann HS, et al; for the "Interdisciplinary Study Group – Clinical Pharmacology of Haemostasis". Methods to evaluate the pharmacology of oral antiplatelet drugs. *Herz* 2008; 33:287–96.
- [21] Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J, et al. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: Results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Circulation* 2007;115:3156–64.
- [22] Angiolillo DJ, Suryadevara S, Capranzano P, Zenni MZ, Guzman LA, Bass TA. Antiplatelet drug response variability and the role of platelet function testing: a practical guide for interventional cardiologists. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:1–14.
- [23] Hobikoglu GF, Norgaz T, Aksu H, et al. High frequency of aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome. *Tohoku J Exp Med* 2005;207:59–64.
- [24] Calabrò P, Golia E, Yeh ET. CRP and the risk of atherosclerotic events. *Semin Immunopathol* 2009; 31:79–94.
- [25] Futterman LG, Lemberg L. High-sensitivity C-reactive protein is the most effective prognostic measurement of acute coronary events. *Am J Crit Care* 2002;11:482–6.
- [26] Vojáček J, Ševčíková H, Ševčík R, et al. Increased platelet residual activity in patients treated with acetosalicylic acid is associated with increased tissue factor and decreased tissue factor pathway inhibitor plasma level. *Int J Cardiol* 2011;146:479–81.
- [27] Ševčíková H, Vojáček J, Bis J, et al. Good Short-Term but not Long-Term Reproducibility of the Antiplatelet Efficacy Laboratory Assessment. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18:174–80.

Z anglického originálu přeložil autor.