Kasuistika | Case report

Vysoká reziduální destičková aktivita – stále trvající problém i s novými antiagregancii?

(High residual platelet reactivity – Does the problem persist even with new antiplatelet drugs?)

Martin Hajšl^a, Pavel Sedloň^a, Miroslav Zavoral^b, Martin Malý^a

^a Kardiologické oddělení, Interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha, Česká republika

^b Interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 9. 2. 2016

Přepřeván: 14. 9. 2016

Přijat: 15. 9. 2016

Dostupný online: 13. 10. 2016

Klíčová slova:

Akutní koronární syndrom

In-stent trombóza

Prasugrel

Ticagrelor

Vysoká reziduální destičková aktivita

Keywords:

Acute coronary syndrome

High residual platelet reactivity

In-stent thrombosis

Prasugrel

Ticagrelor

SOUHRN

Vysoká reziduální destičková aktivita (high residual platelet reactivity, HRPR) u pacientů užívajících duální antiagregační léčbu (DAPT) úzce souvisí se závažnými ischemickými příhodami, především in-stent trombózou. V literatuře nalezneme mnoho případů prezentujících pacienty užívající kombinaci kyseliny acetylsalicylové a clopidogrelu s časnou in-stent trombózou a záchytem vysoké reziduální destičkové aktivity, ale pouze ojedinělé případy u pacientů užívajících v kombinaci nové antiagregační léky. V kasuistice prezentujeme případ pacienta s časnou in-stent trombózou a průkazem HRPR při léčbě prasugrelem a následné řešení této komplikace.

© 2016 Published by Elsevier Sp. z o.o. on behalf of the Czech Society of Cardiology.

ABSTRACT

High residual platelet reactivity (HRPR) in patients taking dual antiplatelet therapy (DAPT) is closely associated with serious ischaemic events, particularly in-stent thrombosis. Literature reports many cases of patients taking the combination of acetylsalicylic acid and clopidogrel with early in-stent thrombosis and the detection of high residual platelet reactivity, but cases in patients using a combination of new antiplatelet drugs are rare. The following case report presents the case of a patient with early in-stent thrombosis in whom HRPR was detected while he was on prasugrel therapy and describes the subsequent management of the complication.

Adresa: MUDr. Martin Hajšl, Kardiologické oddělení, Interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6, e-mail: martin.hajsl@uvn.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2016.09.006

Úvod

Vysoká reziduální destičková aktivita (high residual platelet reactivity, HRPR) u pacientů užívajících duální antiagregační léčbu (DAPT) úzce souvisí se závažnými ischemickými příhodami, především in-stent trombózou. In-stent trombóza je vzácná komplikace implantace stentu, kterou provází vysoká mortalita a morbidita [1]. V současné době nemáme k dispozici randomizovaná, placebem kontrovaná data, která by potvrzovala přímou souvislost mezi vysokou reziduální destičkovou aktivitou a klinickou manifestací in-stent trombózy, na tuto souvislost však poukazují data z registrů a nerandomizovaných studií [2]. V literatuře nalezneme mnoho případů prezentujících pacienty užívající kombinaci kyseliny acetylsalicylové a clopidogrelu s časnou in-stent trombózou a záchytem vysoké reziduální destičkové aktivity [2,3], ale pouze ojedinělé případy u pacientů užívajících v kombinaci nové antiagregační léky. Nové antiagregační léky – prasugrel a ticagrelor – vedou k rychlejší, konzistentnější a silnější inhibici destiček než široce užívaný clopidogrel [4,5]. V kasuistice prezentujeme případ pacienta s časnou in-stent trombózou a průkazem HRPR při léčbě prasugrelem a následné řešení této komplikace.

Kasuistika

Osmačtyřicetiletý pacient s anamnézou akutního infarktu myokardu bez elevací úseku ST (non-STEMI) v červnu 2013 se v říjnu 2014, tedy po 16 měsících, dostavil do nemocnice pro trvalou bolest na hrudi s elevacemi úseku ST na spodní stěně. Z dokumentace jsme měli k dispozici informace z katetrizačního vyšetření z června 2013, kdy byla ošetřena vlasová stenóza velké marginální tepny s implantací tří kovových stentů (stenty Skylor 4,5 × 16 mm, 4 × 10 mm a Coroflex 4 × 8 mm tlakem 18 atm) jako kompletní revascularizace. Výkon proběhl bez komplikací s dobrým konečným angiografickým výsledkem. V době současného přijetí pacient užíval rivaroxaban pro posttraumatickou hlubokou žilní trombózu levé dolní končetiny a z ostatních léků pouze beta-blokátor. Anamnesticky trvala DAPT kyselinou acetylsalicylovou a clopidogrelem po non-STEMI 12 měsíců bez komplikací. I přes proběhlý non-STEMI nemocný stále aktivně kouřil. Na emergency byla podána základní medikace (acetylsalicylová kyselina 300 mg p.o., nefrakcionovaný heparin 5 000 IU i.v., prasugrel 60 mg p.o.) a pacient byl transportován na katetrizační sál, kde jsme zjistili trombózu nasedající na in-stent restenózu ve střední části stentovaného úseku (obr. 1). Byla provedena tromboaspirace následovaná balonkovou dilatací (non-compliantní balonek Across HP 3 × 15 mm a Falcon Forte 4 × 20 mm tlakem 18 atm). Klinicky došlo k ústupu bolesti na hrudi a normalizaci úseků ST, výkon byl ukončen s uspokojivým angiografickým výsledkem (obr. 2). Během pobytu na oddělení nedošlo k žádné komplikaci, echokardiograficky jsme prokázali pouze mírnou hypokinezi inferoseptálně a vrcholová koncentrace vysoce senzitivního troponinu T (hs-TnT) dosahovala 0,8 µg/l. Vzhledem k dostatečné délce antikoagulační léčby hluboké žilní trombózy jsme terapii rivaroxabanem ukončili a indikovali roční DAPT kyselinou acetylsalicylovou a prasugrelem

Obr. 1 – Ramus marginalis sinister – pozdní in-stent trombóza

Obr. 2 – Ramus marginalis sinister po intervenci

v doporučeném dávkování. Během hospitalizace jsme doplnili léky indikované po infarktu myokardu (metoprolol 50 mg, atorvastatin 40 mg, perindopril 5 mg). S odstupem 14 dnů se pacient dostavil na emergency pro recidivu bolesti na hrudi. Nález na EKG byl opět s elevacemi úseku ST na spodní stěně. Po podání 5 000 IU nefrakcionovaného heparinu jsme pacienta ihned transportovali na katetrizační sál. Katetrizační vyšetření prokázalo časnou in-stent trombózu v místě předchozí intervence (obr. 3). Po tromboaspiraci, dilataci balonkem (non-compliantní balonek Falcon Forte 4 × 20 mm tlakem 18 atm) a podání inhibitorů IIb/IIIa došlo k ústupu bolesti na hrudi a poklesu elevací úseku ST. Vzhledem k nejasné příčině in-stent trombózy

Obr. 3 – Ramus marginalis sinister – časná in-stent trombóza

Obr. 4 – Ramus marginalis sinister – optimální angiografický náález

jsme i přes dobrý angiografický výsledek (obr. 4) doplnili intravaskulární ultrazvuk (IVUS) ošetřeného úseku s vyloučením komplikace či špatné apozice stentu (obr. 5). Další průběh hospitalizace byl nekomplikovaný, kontrolní echokardiografie neprokázala novou poruchu kinetiky a vrcholová koncentrace hsTnT vzrostla na 2,5 µg/l. V rámci pátrání po příčině in-stent trombózy jsme provedli, po anamnestickém ověření pravidelného užívání prasugrelu, měření reziduální destičkové aktivity pomocí metody vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation assay (VASP-P). Vzhledem k průkazu HRP (index destičkové aktivity 65 %) jsme zaměnili prasugrel za ticagrelor a s časovým odstupem jsme vyšetření opakovali. Při léčbě

Obr. 5 – IVUS intervenovaného úseku

ticagrelorom jsme potvrdili velmi nízkou reziduální destičkovou aktivitu (index destičkové aktivity 9 %). Dle doporučení pacient po dobu 12 měsíců užíval DAPT kyselinou acetylsalicylovou a ticagrelorom bez další ischemické či krvácivé komplikace.

Diskuse

Nové antiagregační léky, prasugrel a ticagrelor, jsou dle současných doporučení Evropské kardiologické společnosti indikovány (třída I, úroveň doporučení B) v DAPT u pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS) [6]. V době první in-stent trombózy jsme se rozhodli pro prasugrel v doporučeném dávkování, 60 mg jako nasycovací dávku následovanou denní dávkou 10 mg. Prasugrel je thienopyridin třetí generace, který ireverzibilně inhibuje receptor P2Y₁₂ a tím brání aktivaci destiček indukované adenosindifosfátem (ADP). Tato blokáda vede k rychlejší, konzistentnější a silnější inhibici agregace destiček než v případě široce užívaného thienopyridinu druhé generace, clopidogrelu [4,7–9]. Klinický přínos prasugrelu ověřila studie TRITON-TIMI 38, kde byl prasugrel superiorní oproti clopidogrelu [10]. I přes vyšší účinnost prasugrelu jsou popsány případy ischemických komplikací při nedostatečné inhibici destičkové aktivity [8,9,11,12]. Mezi tyto ischemické komplikace patří hlavně in-stent trombóza – potenciálně katastrofická komplikace implantace stentu s vysokou mortalitou.

Mezi rizikové faktory in-stent trombózy patří nedostatečná velikost a apozice stentu, disekce na okraji stentu či jiná mechanická komplikace v místě implantace. Existuje několik možností léčby in-stent trombózy. Obecně platí, že in-stent trombóza je indikací k perkutánní intervenci, avšak teoreticky existuje možnost provedení urgentního bypassu. Postupy léčby in-stent trombózy jsou součástí guidelines, kde je preferováno ošetření in-stent trombózy na katetrizačním sále. Kardiokirurgické řešení

je vyhrazeno pro případy, kdy se nepodaří tepnu ošetřit katetrizačně. In-stent trombóza se často manifestuje jako rozsáhlý infarkt myokardu s nutností provedení primární perkutánní koronární intervence (PCI). Vzhledem k malému množství této komplikace není stanoven přesný postup daného výkonu. Nejčastěji je provedena tromboaspirace s podáním IIB/IIIA inhibitorů, následně doplněná o vysokotlakou dilataci balonky k vyloučení nedostatečné apozice stentu. K optimalizaci finálního výsledku a eventuálnímu vyloučení dalších komplikací je doporučeno použití zobrazovacích metod. Zatímco optická koherentní tomografie (OCT) poskytuje vynikající rozlišení oproti IVUS, a je schopna zobrazit červený trombus, může u této metody docházet k zastínění struktur uložených pod trombem. Zobrazovacími metodami můžeme hodnotit i preexistující neoaterosklerózu, často přítomnou u pozdních in-stent trombóz. Různé názory provází nutnost implantace dalšího stentu v případě in-stent trombózy. Obecně převažuje názor, že pokud je výsledek po dilataci optimální, není nutné implantovat další stent. Další stent použijeme v případě, že výsledek není optimální nebo je přítomna disekce na okraji stentu [6]. V našem případě jsme použili IVUS s ověřením nepřítomnosti mechanické komplikace, dobré velikosti a apozice stentu.

Jak prokázala analýza studie CREST [13], dalším významným rizikovým faktorem in-stent trombózy je nedostatečná inhibice destičkové aktivity. Mezi vzácné příčiny nedostatečné inhibice patří hematologická onemocnění s poruchou funkce a tvorby destiček či poruchou vstřebávání. Nedostatečná inhibice destičkové aktivity se však může vyskytovat i u pacientů bez těchto onemocnění. Vyšetřování reziduální destičkové aktivity u pacientů po implantaci stentu není rutinně doporučeno, protože nemáme k dispozici randomizované, placebem kontrolované studie potvrzující přímou korelaci mezi vysokou reziduální destičkovou aktivitou a klinickou manifestací in-stent trombózy. Data podporující tuto hypotézu jsou k dispozici převážně z registrů a nerandomizovaných prospektivních studií [2]. Ve spojitosti s clopidogrelem byly provedeny tři velké studie, kterým se nepodařilo prokázat přínos antiagregační terapie vedené dle hodnot destičkové aktivity. Ve studii GRAVITAS byla porovnávána u pacientů po perkutánní koronární intervenci (PCI), na základě testování destičkové aktivity, standardní oproti vysoké dávce clopidogrelu bez průkazu klinického přínosu této vysoké dávky [14]. Současné studie ARCTIC neprokázala klinický přínos testování destičkové aktivity a následné úpravy antiagregační léčby u pacientů po implantaci lékového stentu oproti standardní terapii bez této monitorace [15]. Studie TRIGGER-PCI porovnávající prasugrel s clopidogrelem, provedená u pacientů po PCI, prokázala snížení HRPR u pacientů léčených prasugrelem. Tato studie však byla předčasně ukončena pro nedostatečný počet nežádoucích událostí v obou skupinách [16]. Důležité je zmínit, že výsledky těchto studií se týkaly převážně nízké rizikových pacientů se stabilní formou ICHS. Z provedených studií vyplývá, že ne každá nedostatečná inhibice destičkové aktivity je provázána ischemickými příhodami včetně in-stent trombózy.

Ke stanovení reziduální destičkové aktivity máme k dispozici několik metod – LTA (light transmittance aggregometry), VerifyNow P2Y₁₂ assay, Multiplate analyzer

a VASP-P (vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation assay). Protože clopidogrel specificky blokuje receptor P2Y₁₂, bylo měření agregace destiček indukované ADP pomocí optické agregometrie (LTA) nejčastěji používanou metodou ke stanovení inhibice destiček clopidogrelem. Vzhledem k nedostatečně standardizovanému postupu provádění této metody mezi jednotlivými institucemi však není v současnosti LTA doporučováno. Metody VerifyNow a Multiplate používané ke stanovení reaktivity destiček při terapii clopidogrelem jsou „point-of-care“ vyšetření prováděná z plné krve za použití ADP jako agonisty. VerifyNow je turbidimetrická metoda, kterou stanovujeme z plné krve agregaci destiček na fibrinem potažené kuličky, Multiplate využívá impedanční agregometrii, pomocí které stanovuje funkci destiček z plné krve. Poslední zmiňovanou metodou lze pomocí průtokové cytometrie stanovit stav fosforylace VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein), který je specifickým intracelulárním markerem zbytkové reaktivity receptorů P2Y₁₂ u pacientů léčených blokátory receptorů P2Y₁₂. Kromě toho se jedná o jediný test, který specificky hodnotí pouze aktivitu receptoru P2Y₁₂. Metody využívající agregaci indukovanou ADP zahrnují i příspěvek receptoru P2Y₁₂. V současné době je VASP-P velmi široce používaná metoda se stanovenou hodnotou dostatečné inhibice destiček jako index reaktivity krevních destiček (platelet reactivity index, PRI) < 50 %.

U všech metod byly konsensuálně na základě klinických příhod stanoveny hraniční hodnoty a současně byly metody schváleny k použití s novými antiagregačními léky [17]. V současné době je hojně užívanou metodou analýza VASP-P, kde byla stanovena hodnota dostatečné inhibice trombocytů jako PRI < 50 %. V našem případě jsme při léčbě prasugrelem prokázali nedostatečnou inhibici destičkové aktivity (PRI 65 %). Riziko nedostatečné inhibice destičkové aktivity při léčbě prasugrelem je nižší než v případě užívání clopidogrelu [8], což bylo pravděpodobně důvodem redukce ischemických příhod ve studii TRITON-TIMI 38 [10], často se však vyskytuje u pacientů s nedostatečnou odpovědí na clopidogrel [18,19]. Ve studii ACAPULCO byla HRPR prokázána u 6 % pacientů při léčbě prasugrelem [20]. Pravděpodobným důvodem je nutnost metabolické přeměny prasugrelu na aktivní metabolit. Oproti clopidogrelu vyžaduje pouze jeden metabolický krok, i tak může být omezená enzymatická aktivita (geneticky, interakce s léky) důvodem nedostatečné inhibice destiček [18].

V případě in-stent trombózy a průkazu nedostatečné inhibice destičkové aktivity je nutné se pokusit tuto inhibici zvýšit. V současné době nemáme v případě prasugrelu k dispozici žádná doporučení podložená evidencí. Nejvíce studií zabývajících se změnou léčby při nedostatečné inhibici destičkové aktivity je k dispozici ve spojitosti s clopidogrelem. Nedostatečná inhibice destičkové aktivity je v případě clopidogrelu popisována až u 30 % pacientů, a to v důsledku nedostatečné absorpce, lékových interakcí, AKS, diabetes mellitus, chronické renální insuficience, zvýšeného obratu destiček a v neposlední řadě genetických faktorů ovlivňujících metabolismus léčiva. Záměnou clopidogrelu za prasugrel u pacientů s HRPR při terapii clopidogrelem se zabývala studie RECLOSE-3, v níž byla prokázána významná redukce dlouhodobé mortality z KV

příčin a in-stent trombózy u pacientů podstupujících PCI (42 % pacientů s AKS), v porovnání s historickou kohortou pacientů, kteří měli HRPR při terapii clopidogrelem (studie RECLOSE-2 – 100 % pacientů s AKS) [21].

Jak jsme již zmínili výše, nedostatečná inhibice destičkové aktivity na prasugrelu byla často zjištěna u pacientů užívajících vysoké dávky clopidogrelu, proto jsme o záměně za clopidogrel neuvažovali. V několika případech bylo účinné užívání dvojnásobné dávky prasugrelu (20 mg denně), a to bez zvýšení krvácivých komplikací [18]. Dalším možným řešením je záměna prasugrelu za ticagrelor. Ticagrelor je přímý, reverzibilní, nethienopyridinový inhibitor receptoru P2Y₁₂ s rychlým, silným a konzistentním účinkem na destičkovou aktivitu. Ve studii RESPOND byla zaznamenána extrémně nízká prevalence HRPR a u žádného pacienta nebyla léčba ticagrelem bez destičkové odpovědi [22]. Současně byl ve studii PLATO ticagrelor superiorní oproti clopidogrelu u pacientů s AKS, bylo však zaznamenáno zvýšené procento krvácivých komplikací [23]. Důvodem dobré účinnosti se zdá být nepřítomnost metabolické přeměny léku. V současné době nemáme k dispozici přímé porovnání klinické účinnosti prasugrelu a ticagreloru, ani není známo, zda má být prasugrel nahrazen ticagrelem v případě nedostatečné destičkové inhibice. Laboratorní účinnost nových antiagregačních léků sledovali Alexopoulos a spol., kteří u pacientů s vysokou reziduální destičkovou aktivitou při léčbě clopidogrelem porovnali antiagregační účinek ticagreloru a prasugrelu, se zjištěním výrazné převahy ticagreloru v inhibici destičkové aktivity [24]. V našem případě vedla záměna za ticagrelor k významnému snížení reziduální destičkové aktivity a pacient byl dále bez ischemické či krvácivé komplikace.

Závěr

Rutiní vyšetřování reziduální destičkové aktivity u pacientů po implantaci stentu se nedoporučuje, protože není zřejmé, zda se jedná o modifikovatelný faktor či pouze o marker. V případě PCI u pacientů s akutním koronárním syndromem je důležité řídit se doporučením guidelines s použitím více účinných inhibitorů receptoru P2Y₁₂ prasugrelu nebo ticagreloru. Nové antiagregační léky mají nižší riziko záchytu vysoké reziduální destičkové aktivity oproti clopidogrelu, a proto by měly být preferovány. I u těchto léků však může být inhibice destičkové aktivity nedostatečná. U pacientů, u kterých dojde k in-stent trombóze, je vyšetření reziduální destičkové aktivity součástí pátrání po příčině této komplikace. V případě průkazu HRPR a vyloučení jiných možných příčin in-stent trombózy je nutné pokusit se tuto reziduální destičkovou aktivitu snížit. Vzhledem k nepřítomnosti metabolické přeměny se zdá účinnost ticagreloru jako nejméně ovlivnitelná a riziko nedostatečné inhibice destičkové aktivity nejnižší. Nutné je však připomenout, že nižší reziduální destičková aktivita může vést ke zvýšení rizika krvácivých komplikací.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických otázkách publikace

Autoři prohlašují, že výzkum byl veden v souladu s etickými standrady.

Informovaný souhlas

Prohlašují, že požadavky týkající se informovaného souhlasu se nevztahují na tento rukopis.

Literatura

- [1] S.J. Park, S.W. Lee, Optimal management of platelet function after coronary stenting, *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 9 (2007) 37–45.
- [2] L. Bonello, L. Camoin-Jau, S. Arques, 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, *Journal of the American College of Cardiology* 14 (2008) 1404–1411.
- [3] M. Maly, I. Hadacova, P. Hajek, et al., High-residual platelet activity despite dual antiplatelet treatment associated with subacute stent thrombosis, *Central European Journal of Medicine* 4 (2009) 119–124.
- [4] L. Wallentin, C. Varenhorst, S. James, et al., Prasugrel achieves greater and faster P2Y₁₂ receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease, *European Heart Journal* 29 (2008) 21–30.
- [5] P.A. Gurbel, K.P. Bliden, K. Butler, et al., Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/ OFFSET study, *Circulation* 120 (2009) 2577–2585.
- [6] P. Kolh, S. Windecker, F. Alfonso, et al., 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), *European Heart Journal* 45 (2014) 517–592.
- [7] J.T. Brandt, C.D. Payne, S.D. Wiviott, et al., A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation, *American Heart Journal* 153 (2007) 66.e9–16.
- [8] T. Jernberg, C.D. Payne, K.J. Winters, 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, *European Heart Journal* 27 (2006) 1166–1173.
- [9] S.D. Wiviott, D. Trenk, A.L. Frelinger, 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* 116 (2007) 2923–2932.
- [10] S.D. Wiviott, E. Braunwald, C.H. McCabe, et al., Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes, *New England Journal of Medicine* 357 (2007) 2001–2015.
- [11] D. Erlinge, C. Varenhorst, O.O. Braun, et al., Patients with poor responsiveness to thienopyridine treatment or with diabetes have lower levels of circulating active metabolite, but their platelets respond normally to active metabolite added ex vivo, *Journal of the American College of Cardiology* 52 (2008) 1968–1977.
- [12] A.D. Michelson, A.L. Frelinger III, E. Braunwald, et al., Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial, *European Heart Journal* 30 (2009) 1753–1763.
- [13] P.A. Gurbel, K.P. Bliden, Q. Samara, et al., Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis:

- results of the CREST Study, *Journal of the American College of Cardiology* 46 (2005) 1827–1832.
- [14] M. Price, P. Berger, P. Teirstein, et al., Standard vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial, *Journal of the American Medical Association* 305 (2011) 1097–1105.
- [15] J.P. Collet, T. Cuisset, G. Range, et al., Bedside monitoring to adjust anti-platelet therapy for coronary stenting, *New England Journal of Medicine* 367 (2012) 2100–2109.
- [16] D. Trenk, G.W. Stone, M. Gaway, et al., A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: result of the TRIGGER-PCI study, *Journal of the American College of Cardiology* 59 (2012) 2159–2164.
- [17] L. Bonello, U.S. Tantry, R. Marcucci, et al., Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate, *Journal of the American College of Cardiology* 56 (2010) 919–933.
- [18] H. Neubauer, A. Kaiser, B. Busse, A. Mugge, Identification, evaluation and treatment of prasugrel low-response after coronary stent implantation – a preliminary study, *Thrombosis Research* 126 (2010) e389–e391.
- [19] D. Alexopoulos, G. Dimitropoulos, P. Davlouros, et al., Prasugrel overcomes high on-clopidogrel platelet reactivity post stenting more effectively than high dose (150 mg) clopidogrel: the importance of CYP2C19*2 genotyping, *JACC Cardiovascular Interventions* 4 (2011) 403–410.
- [20] G. Montalescot, G. Sideris, R. Cohen, et al., Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome. The randomised, double-blind ACAPULCO study, *Thrombosis and Haemostasis* 103 (2010) 213–223.
- [21] R. Valenti, R. Marcucci, V. Comito, et al., Prasugrel in clopidogrel nonresponders undergoing percutaneous coronary intervention: the RECLOSE-3 study, *JACC Cardiovascular Interventions* 8 (2015) 1563–1570.
- [22] P.A. Gurbel, K.P. Bliden, K. Butler, et al., Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study, *Circulation* 121 (2010) 1188–1199.
- [23] L. Wallentin, R.C. Becker, A. Budaj, et al., Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes, *New England Journal of Medicine* 361 (2009) 1045–1057.
- [24] D. Alexopoulos, A. Galati, I. Xanthopoulou, et al., Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary intervention: a pharmacodynamics study, *Journal of the American College of Cardiology* 60 (2012) 193–199.

Z anglického originálu online verze článku přeložil autor.