

Univerzita Karlova
3. lékařská fakulta

Habilitační práce

**Protidestičková terapie specifických forem
ischemické choroby srdeční**

MUDr. František Bednář, Ph.D.

2020

OBSAH

Úvod.....	4
Poděkování.....	5
Seznam zkratk 6	6
1. Protidestičková terapie ICHS – celkový přehled a novinky	8
1.1 Mechanismus trombózy a cíle působení protidestičkových preparátů.....	8
1.2 Single antiplatelet therapy (SAPT).....	11
1.2.1 ASA (kyselina acetylsalicylová)	11
1.2.2 Clopidogrel.....	12
1.2.3 Ticagrelor	12
1.3 Duální protidestičková terapie (DAPT – dual antiplatelet therapy).....	12
1.3.1 ASA a clopidogrel.....	13
1.3.2 ASA a prasugrel	13
1.3.3 ASA a ticagrelor.....	14
1.3.4 ASA a cangrelor	14
1.3.5 Prasugrel vs. ticagrelor	15
1.4 DAT (dual antithrombotic therapy) v léčbě AKS	16
1.4.1 DAT (dual antithrombotic therapy) v léčbě stabilní ICHS.....	17
1.5 Kdy zahájit léčbu P2Y12 inhibitory u akutních koronárních syndromů?	18
1.5.1 Předléčba clopidogrelem	19
1.5.2 Předléčba prasugrelem.....	20
1.5.3 Předléčba ticagrelorem	21
1.6 Jak dlouho podávat DAPT po AKS – prolongace nebo deescalace ?	22
1.7 ASA-free strategie v protidestičkové léčbě aneb blíží se konec podávání ASA?	26
2. Monitorování protidestičkové léčby	27
3. Rezistence k protidestičkové léčbě	29
3.1 Rezistence na kyselinu acetylsalicylovou	30
3.2 Rezistence na clopidogrel.....	32
3.3 Rezistence na ticagrelor a prasugrel	35
3.4 Reziduální reaktivita destiček a individualizace protidestičkové léčby	36
4. Specifika protidestičkové terapie u aortokoronárního bypassu	39
4.1 Aortokoronární bypass (CABG) a nemoc žilních štěpů.....	39
4.2 Předoperační management protidestičkové léčby	40

4.2.1	Kyselina acetylsalicylová (ASA) před CABG	40
4.2.2	P2Y ₁₂ inhibitory před CABG	41
4.2.3	„Bridging“ terapie před CABG	44
4.3	Pooperační management protideštičkové léčby	45
4.3.1	Kyselina acetylsalicylová (ASA) po CABG	45
4.3.1.1	„Aspirinová“ rezistence (ASA-R) po CABG	47
4.3.1.2	Patogeneze a diagnostika ASA-R po CABG.....	47
4.3.1.3	Klinický význam a možnosti ovlivnění ASA-R po CABG.....	50
4.3.2	P2Y ₁₂ inhibitory po CABG.....	53
4.4	Výsledky vlastní práce v daném tématu.....	58
5.	Specifika protideštičkové terapie u srdeční zástavy pro AIM léčených terapeutickou hypotermií.....	64
5.1	Hypotermie v léčbě pacientů po srdeční zástavě.....	65
5.2	Hypotermie a její vliv na funkci krevních destiček.....	65
5.3	Vliv hypotermie na účinnost protideštičkové terapie.....	67
5.3.1	Hypotermie a ASA	67
5.3.2	Hypotermie a clopidogrel.....	68
5.3.3	Nové P2Y ₁₂ inhibitory (ticagrelor, prasugrel) u pacientů po OHCA léčených hypotermií	71
5.4	Hypotermie po OHCA a riziko trombózy ve stentu.....	75
5.5	Intravenózní P2Y ₁₂ inhibitory u kriticky nemocných pacientů	77
5.6	Výsledky vlastní práce v daném tématu.....	80
	Závěr.....	82
	Literatura	83
	Seznam publikací autora	101
	Citační index autora	110
	Originální publikace k tématu habilitační práce	111

Úvod

Protidestičková (antiagregační) terapie ischemické choroby srdeční (ICHS) představuje spolu s intervenčními postupy základ moderní léčby všech forem této choroby. V posledních letech jsme svědky obrovského rozvoje nejen samotné protidestičkové léčby, ale obecně celé antitrombotické léčby a jejich vzájemných kombinací.

Cílem této habilitační práce je v úvodu podat ucelený přehled o protidestičkové léčbě především akutních forem ICHS včetně aktuálních novinek do konce roku 2019. V další části je popsáno monitorování účinku protidestičkové léčby a uvedeny poznatky o rezistenci na jednotlivé preparáty. Další kapitoly se pak věnují specifickým protidestičkové léčby u chirurgické revaskularizace myokardu (aortokoronárních bypassů) a u pacientů po kardiopulmonální resuscitaci pro akutní infarkt myokardu podstupujících hypotermii včetně všech posledních novinek z této problematiky. Z těchto dvou částí následně vychází vlastní výzkumné práce, které byly prováděny za mého působení jednak na III. Interní-kardiologické klinice a Kardiochirurgické klinice Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a na Kardiochirurgickém oddělení Nemocnice Na Homolce. Celá habilitační práce vychází z 6 původních prací publikovaných v impaktovaných časopisech, kdy u čtyřech z nich jsem prvním autorem a u zbývajících prvním spoluautorem. Práce vznikly za podpory výzkumných grantů IGA NR 8526-3 a výzkumného projektu PRVOUK P35.

Poděkování

Rád bych poděkoval prof. MUDr. Petrovi Widimskému, DrSc., přednostovi III. interní – kardiologické kliniky FNKV za jeho podporu po celou dobu mého působení na jeho klinice a doc. MUDr. Pavlovi Osmančíkovi, Ph.D. za nejhezčí léta vědecké spolupráce, která se bohužel již nevrátí. Dále bych rád poděkoval všem kolegům, nejen lékařům, kteří mi pomáhali na prezentovaných studiích. V neposlední řadě bych chtěl poděkovat své rodině za trpělivost a podporu během mé práce.

Seznam zkratk

ICHS	ischemická choroba srdeční
AMP	adenosin monofosfát
ADP	adenosin difosfát
ATP	adenosin trifosfát
Gp	glykoprotein
COX	cyklooxygenáza
ASA	kyselina acetylsalicylová
PAR	protease-activated receptor
SAPT	single antiplatelet therapy
DAPT	dual antiplatelet therapy
DAT	dual antithrombotic therapy
CMP	cévní mozková příhoda
GIT	gastrointestinální trakt
PCI	perkutánní koronární intervence
IM	infarkt myokardu
STEMI	infarkt myokardu s ST elevacemi
NSTEMI	infarkt myokardu bez ST elevací
MACE	major adverse cardiovascular events
AKS	akutní koronární syndrom
NOAC	nová perorální antikoagulancia
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
PRU	Platelet Reactivity Units
VASP	vasodilator-stimulated phosphoprotein
DM	diabetes mellitus
CHRI	chronická renální insuficience
GIT	gastrointestinální trakt
PPI	inhibitory protonové pumpy
CABG	aortokoronární bypass

ASA-R	rezistence na kyselinu acetylsalicylovou
OHCA	out-of-hospital cardiac arrest
MTH	mírná terapeutická hypotermie
UPV	umělá plicní ventilace

1. Protidestičková terapie ICHS – celkový přehled a novinky

1.1 Mechanismus trombózy a cíle působení protidestičkových preparátů

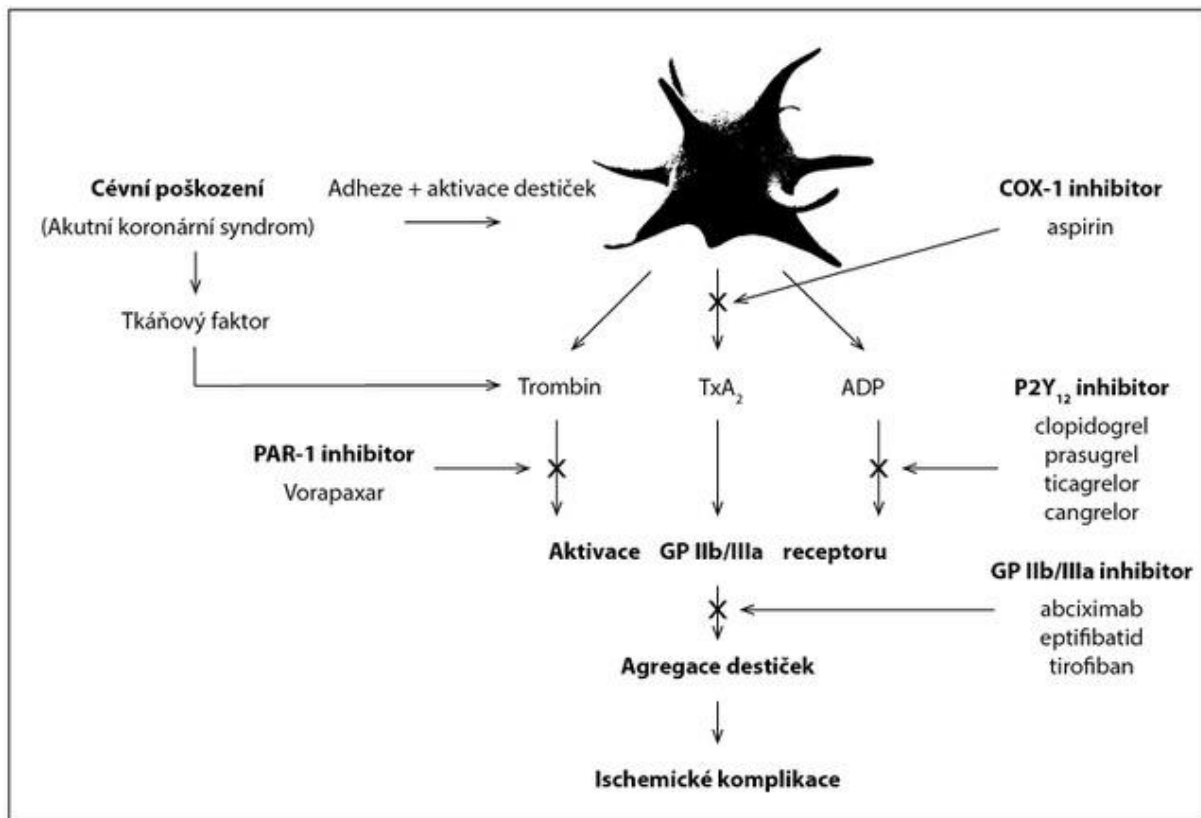
Adheze, aktivace a agregace krevních destiček hraje hlavní roli v patogenezi koronární trombózy. Při ruptuře aterosklerotického plátu dochází k obnažení subendoteliálních struktur (kolagen, von Willebrandův faktor, fibronectin, laminin aj.), které jsou považovány za iniciátory hemostatických mechanismů. Dochází k **adhezi** krevních destiček a k jejich následné aktivaci. **Aktivace** krevních destiček je komplexní děj, během kterého dochází ke změně struktury a tvaru destiček, ke změně membránových fosfolipidů, k aktivaci povrchových receptorů a ke změně biochemických a metabolických mechanismů. Dochází k uvolnění ADP (adenosin difosfát) z denzních granulí, z membránových fosfolipidů se tvoří kyselina arachidonová, která je základem pro syntézu tromboxanu A₂ a obnažením protrombinového komplexu na povrchu krevních destiček spolu s aktivací tkáňového faktoru dochází ke zvýšené tvorbě trombinu. ADP, tromboxan A₂ a trombin způsobují aktivaci membránových glykoproteinových Gp IIb/IIIa receptorů, které pomocí fibrinu nebo fibrinogenu vytváří vazby mezi destičkami a vedou k **agregaci** krevních destiček. [1]

Cíle působení současných antiagregačních preparátů

Tromboxan A₂, ADP a trombinová dráha představují hlavní cíle současné antiagregační terapie (Obr. 1).

Obrázek č. 1.

Schéma aktivace agregace krevních destiček a cíle působení protideštičkových preparátů (upraveno podle [1]).



Inhibitory cyklooxygenázy-1 (COX-1)

Kyselina acetylsalicylová (ASA) je ireverzibilním blokátorem COX-1 způsobujícím inhibici syntézy tromboxanu A₂. Inhibice COX-1 nízkými dávkami ASA významně redukuje výskyt aterotrombotických komplikací a snižuje kardiovaskulární mortalitu a morbiditu o 20-25%. [2]

P2Y₁₂ inhibitory

Perorální inhibitory ADP receptoru P2Y₁₂ zahrnují jednak thienopyridiny (clopidogrel, prasugrel a pro úplnost také ticlopidin) a ticagrelor. Thienopyridiny jsou proléčiva (prodrugs), jejichž aktivní metabolity ireverzibilně inaktivují receptory a tím inhibují ADP-zprostředkovanou aktivaci krevních destiček. Ticagrelor představuje přímý a reverzibilní P2Y₁₂ inhibitor. Pokud přidáme k nízké dávce ASA clopidogrel dojde k relativnímu snížení rizika velkých kardiovaskulárních komplikací o dalších 10-20% u vysoce rizikových pacientů. Stupeň inhibice P2Y₁₂ receptoru clopidogrelem je relativně malý a proto účinnější inhibitory jako je prasugrel nebo ticagrelor vedou u akutních koronárních syndromů k dalšímu benefitu oproti clopidogrelu. [3] Cangrelor je první intravenózní P2Y₁₂ inhibitor, jedná se o nonthienopyridinový preparát, přesněji ATP analog, má rychlý nástup a konec účinku a díky své intravenózní formě a jedinečné farmakokinetice se hodí k léčbě šokových pacientů nebo pacientů na umělé plicní ventilaci, kde je omezen perorální příjem.

Inhibitory PAR (protease-activated receptor)

Na krevních destičkách jsou přítomny minimálně dva PAR (PAR-1 a PAR-4), z toho PAR-1 vykazuje největší afinitu k trombinu. Vorapaxar je inhibitorem PAR-1 a jeho přidání ke standardní léčbě (ASA a/nebo clopidogrel) nevedlo u akutních koronárních syndromů ke snížení kardiovaskulárních komplikací, naopak zvýšilo významně krvácení. [4]

Inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa

V současné době máme tři intravenózní preparáty – abciximab, eptifibatid a tirofiban.

Význam inhibitorů GP IIb/IIIa se v éře inhibitorů P2Y₁₂ poněkud změnil a zúžil.

Nedoporučuje se jejich rutinní podávání při primární PCI, podávají se pouze na základě angiografického nálezu při přítomnosti velikého trombu, no-reflow fenoménu nebo jiných trombotických komplikacích [5].

1.2 Single antiplatelet therapy (SAPT)

1.2.1 ASA (kyselina acetylsalicylová)

V *primární prevenci* neexistují jasné důkazy o benefitu podávání kyseliny acetylsalicylové (ASA) na kardiovaskulární komplikace. Na základě souhrnu dosavadních důkazů bylo podávání ASA v primární prevenci doporučeno pouze u skupiny pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem, tj. kde 10-leté riziko velkých kardiovaskulárních komplikací (úmrť, infarkt, CMP) více jak 20% a zároveň nemají zvýšené riziko krvácení [6]. Nový pohled do této problematiky přinášejí dvě recentní práce. Metaanalýza *Zhenga a spol.* uvádí, že užívání aspirinu v primární prevenci snižuje riziko kardiovaskulárních (KV) komplikací (KV úmrť, nefatální IM, nefatální CMP), ale zároveň zvyšuje riziko velkých krvácivých komplikací, především GIT a intrakraniálního krvácení (number needed to treat 265/ number needed to harm 210) [7]. Druhá recentní metaanalýza *Mohmouda a spol.* uvádí, že aspirin v primární prevenci nesnižuje celkovou mortalitu (RR 0.98, 95% CI 0.93–1.02; P = 0.30), ale opět zvyšuje riziko závažných krvácivých komplikací (RR 1.47, 95% CI 1.31–1.65; P < 0.0001) [8].

V *sekundární prevenci* kardiovaskulárních komplikací je benefit ASA jasně prokázán řadou klinických studií a jejich metaanalýz. V metaanalýze *Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration* bylo prokázáno, že podávání ASA v sekundární prevenci signifikantně snižovalo o 20% velké kardiální příhody, tj. nefatální infarkt a kardiální mortalitu (RR 0.80;

95% CI 0.73-0.88), zároveň došlo k mírnému avšak nesignifikantnímu zvýšení hemoragických CMP (RR 1.67; 95% CI 0.81-3.44) [9].

1.2.2 Clopidogrel

Ve studii CAPRIE byl srovnáván clopidogrel oproti ASA u pacientů s manifestní aterosklerózou (po IM, CMP nebo ICHDK). Léčba clopidogrelem byla ve srovnání s ASA účinnější a vedla ke snížení relativního rizika velkých kardiovaskulárních komplikací o 8.7% (CI 0.3-16.5, $p = 0.043$). Clopidogrel byl také bezpečnější z hlediska GIT krvácení (1.99% vs. 2.66%, $p < 0.002$) [10].

1.2.3 Ticagrelor

Možnost monoterapie ticagrelorem oproti duální terapii s ASA po PCI bude podrobněji diskutována v další části textu (studie TWILIGHT, GLOBAL LEADERS, aj.).

1.3 Duální protideštičková terapie (DAPT – dual antiplatelet therapy)

Kombinace ASA a jednoho z P2Y12 inhibitorů byla předmětem mnoha studií u vysoce rizikových kardiálních pacientů. Přestože aktuálně probíhající studie se snaží tento stav pozměnit (viz níže), představuje DAPT současný základ léčby akutních koronárních syndromů.

1.3.1 ASA a clopidogrel

Ve studii CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Reccurrent Events) byla pacientům s NSTEMI podávána ASA spolu s clopidogrelem. Tato kombinace vedla k signifikantnímu snížení MACE (úmrť, infarkt a CMP) o 20% (9.3% vs. 11.4%; RR: 0.80; 95% CI 0.72-0.90). [11] Tento pozitivní efekt na snížení rizika MACE byl potvrzen i u STEMI pacientů léčených buď trombolýzou nebo PCI (studie CLARITY, COMMIT) [12, 13].

Výrazná interindividuální variabilita účinku spolu s jeho pomalejším nástupem (viz níže) vedla postupně k nahrazení clopidogrelu účinnějšími P2Y₁₂ inhibitory (prasugrel, ticagrelor) u pacientů s akutními koronárními syndromy. Nicméně clopidogrel zůstává doporučenou kombinací u elektivních PCI pro stabilní formy ICHS.

1.3.2 ASA a prasugrel

Prasugrel je díky svým farmakokinetickým a farmakodynamickým vlastnostem účinnější a rychlejší v nástupu plného účinku než clopidogrel [14, 15]. Ve studii TRITON-TIMI 38 vedla kombinace ASA a prasugrelu u pacientů s AKS podstupujícím PCI k 19% redukci MACE oproti ASA a clopidogrelu (9.9% vs. 12.1%; HR 0.81; p=0.0004). Tento benefit byl však vykoupen signifikantně vyšším počtem závažných krvácení (2.4% vs. 1.8%, p< 0.03) [16]. U pacientů s NSTEMI *léčených konzervativně* nepřineslo ve studii TRILOGY ACS podávání prasugrelu oproti clopidogrelu žádný benefit [17].

Prasugrel je tedy v současnosti doporučován u pacientů s akutním koronárním syndromem podstupujících PCI.

1.3.3 ASA a ticagrelor

Ticagrelor je na rozdíl od předchozích destičkových inhibitorů přímo působící a reverzibilní blokátor. Má rychlý nástup účinku a je účinnější než clopidogrel. V přímém srovnání s clopidogrelem u pacientů s akutním koronárním syndromem ve studii PLATO dosáhl ticagrelor signifikantní redukce MACE po 30 dnech (4.8% vs. 5.4%; $p=0.045$) a tento benefit přetrvával i po 12 měsících, s 16% redukcí relativního rizika (9.8% vs. 11.7%, $p<0.001$)[18]. Ticagrelor navíc signifikantně redukoval jak kardiovaskulární mortalitu (5.1% vs. 4.0%; $p=0.001$), tak infarkt myokardu (6.9% vs. 5.8%; $p=0.005$). Tento benefit ve prospěch ticagreloru nebyl provázen zvýšeným počtem závažných krvácení (ticagrelor 11.6% vs. clopidogrel 11.2%, $p=0.43$). Jedním z nejdůležitějších výsledků studie PLATO však byla redukce celkové mortality ve prospěch ticagreloru (4.5% vs. 5.9%; $p<0.001$).

Ticagrelor přidaný k ASA byl také testován v *sekundární prevenci* kardiovaskulárních příhod. Ve studii PEGASUS-TIMI 54 byl podáván pacientům s anamnézou infarktu myokardu (před 1-3 roky) a to ve dvojitým dávkování (podrobněji viz níže). Obě dávky zaznamenaly shodný signifikantní pokles v MACE po 3 letech, nicméně za cenu signifikantního nárůstu velkých krvácivých komplikací [19].

1.3.4 ASA a cangrelor

Cangrelor je první intravenózní P2Y₁₂ inhibitor, jedná se o nonthienopyridinový preparát, přesněji ATP (adenosine trifosfát) analog, který přímo a reverzibilně inhibuje P2Y₁₂ receptory. Má rychlý nástup a konec účinku a poskytuje výraznou inhibici krevních destiček. Infuze cangreloru následovaná podáním clopidogrelu byla porovnávána s podáním sytící dávky clopidogrelu v různých dobách (před nebo po PCI) ve třech velkých studiích u AKS (CHAMPION-PLATFORM, CHAMPION-PCI, CHAMPION-PHOENIX). První dvě selhaly

v dosažení signifikantního rozdílu v primárním end-pointu (úmrtí, infarkt, revaskularizace). Poslední studie signifikantně redukoval primární end-pointy, hlavně díky redukcí periprocedurálních infarktů (3.8% vs. 4.7%, $p=0.02$) a trombóz ve stentu (0.8% vs. 14%, $p=0.01$) ve prospěch cangreloru. Zároveň nebyl zaznamenán rozdíl v krvácivých komplikacích [20-22]. Cangrelor se díky své intravenózní formě a jedinečné farmakokinetice hodí k léčbě pacientů s AKS oběhově nestabilních, šokových nebo pacientů na umělé plicní ventilaci, kde je omezen perorální příjem nebo resorpce léku.

1.3.5 Prasugrel vs. ticagrelor

Předchozí výsledky studií s prasugrelem a ticagrelorem v léčbě AKS přímo vybízejí k jejich vzájemnému srovnání. Nicméně toto přímé srovnání obou preparátů zůstane pravděpodobně vyhrazenou pouze akademickým projektům. Prvním projektem byla studie PRAGUE-18, jejíž hlavní autoři pocházejí z našeho pracoviště [23]. Studie srovnávala oba preparáty na 1230 pacientech s akutním IM (STEMI + vysoce rizikový NSTEMI) podstupujících primární PCI. Studie byla předčasně ukončena, protože nebyl shledán rozdíl v primárním end-pointu (úmrtí, reinfarkt, CMP, závažné krvácení nebo urgentní revaskularizace) během prvních 7 dní (prasugrel 4.0% vs. ticagrelor 4.1%; OR 0.98; 95% CI 0.55-1.73; $p=0.939$) ani v sekundárním end-pointu (kardiovaskulární úmrtí, nefatální IM a CMP) během prvních 30 dnů (2.7% vs. 2.5%; OR 1.06; 95% CI 0.53-2.15; $p=0.864$). Následně ani po 1 roce nebyl nalezen signifikantní rozdíl mezi oběma preparáty (6.6% vs. 5.7%; HR 1.167; 95% CI 0.742-1.835; $p=0.503$). Nebyl také shledán rozdíl v trombózách ve stentu ani v krvácivých komplikacích (včetně velkých) [24].

Druhou studií přímo srovnávající prasugrel s ticagrelorem je recentně (2019) publikovaná studie ISAR-REACT 5 [25]. Studie randomizovala celkem 4018 pacientů s AKS

(STEMI, NSTEMI, NAP) podstupujících invazivní léčbu (PCI). Poněkud překvapivým výsledkem byl signifikantně nižší výskyt primárního end-pointu (úmrtí, infarkt, CMP) po 1 roce ve skupině léčené prasugrelem oproti ticagreloru (6.9% vs. 9.3%; HR 1.36; 95% CI 1.09-1.7; $p=0.006$). Tento výsledek byl dosažen především snížením výskytu dalších infarktů. Ve velkých krvácivých komplikacích nebyl nalezen signifikantní rozdíl mezi oběma preparáty.

Na jasné vysvětlení těchto rozdílných výsledků obou studií a na jasnou odpověď, zda je některý z nových P2Y₁₂ inhibitorů skutečně lepší než druhý si budeme muset ještě počkat.

1.4 DAT (dual antithrombotic therapy) v léčbě AKS

Po akutním koronárním syndromu dochází po dobu několika měsíců k přetrvávání prokoagulačního stavu, zejména zvýšené aktivity trombinu. Z těchto znalostí vycházely práce testující přidání tehdy jediného antikoagulačního preparátu, tzn. warfarinu, k protidestičkové léčbě ASA. Tato kombináční léčba AKS sice vedla ke snížení kardiovaskulární morbidity, ale za cenu vyššího rizika krvácení [26].

S vývojem nových perorální antikoagulačních preparátů (NOAC) došlo k revokaci této logické duální inhibiční teorie. Ve studii APPRAISE byl k antiagregační léčbě zkoušen perorální inhibitor faktoru Xa – apixaban [27]. Jeho podávání ve „standardní“ dávce 2x 5mg nevedlo ke snížení ischemických end-pointů, ale naopak k signifikantnímu zvýšení velkých krvácivých komplikací. Podobně dopadl ve studii RUBY-1 také další z inhibitorů faktoru Xa – darexaban [28].

Ve studii ATLAS ACS 2-TIMI 51 byl testován další z perorálních inhibitorů faktoru Xa, tj. rivaroxaban [29]. Ten však již byl, na rozdíl od předchozích studií, testován ve výrazně

nižších než standardních „fibrilačních“ dávkách. Testované byly 2 nízké dávky rivaroxabanu, tj. 2.5mg a 5mg dvakrát denně přidané k duální protideštičkové terapii (ASA+clopidogrel nebo tehdy ještě ticlopidin) u pacientů po recentním AKS (během prvních 7 dnů). Po obou dávkách rivaroxabanu došlo k významné redukci primárního end-pointu (HR 0.84; 95% CI 0.74-0.96; $p=0.008$). Pro nižší ze studovaných dávek (2x2.5mg) byl zaznamenán významný rozdíl jak v kardiovaskulární, tak v celkové mortalitě. Vcelku očekávaně došlo v rivaroxabanové skupině k významnému nárůstu velkých krvácivých komplikací, pochopitelně méně u nižší dávky 2x2.5mg. U této dávky nebyl sledován významný rozdíl ve fatálních krvácivých komplikacích oproti placebo.

1.4.1 DAT (dual antithrombotic therapy) v léčbě stabilní ICHS

Přestože používáme účinné strategie v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění dochází ročně u zhruba 5-10% pacientů k recidivě ischemických příhod [30]. Jak již bylo uvedeno výše, kyselina acetylsalicylová (ASA) podávaná v sekundární prevenci snižuje o 20% výskyt velkých kardiálních komplikací (kardiální mortalitu a nefatální IM), z toho nefatální IM až o 31% (HR 0.69; 95% CI 0.6-0.8) [9]. Podobně jako v případě akutních koronárních syndromů, tak i u stabilních forem ICHS byla zvažována teorie možné intenzifikace antitrombotické strategie kombinací antiagregační a antikoagulační léčby. Studie COMPASS porovnávala samotnou ASA oproti samotnému rivaroxabanu nebo oproti kombinaci ASA+rivaroxaban v prevenci recidivy kardiovaskulárních příhod u pacientů se stabilním aterosklerotickým cévním onemocněním (ICHS a/nebo ICHDK) [31]. Pacienti s ICHS mladší 65 let museli mít navíc ještě další rizikové faktory (postižení více tepen, DM, kouření, renální insuficienci, srdeční selhání, CMP). Výsledkem celé studie bylo významné snížení rizika závažných kardiovaskulárních příhod (úmrť z KV příčiny, infarkt myokardu a CMP) o 24% ve

skupině s kombinací ASA+rivaroxaban (2.5mg 2x denně) oproti samotné ASA (4.1% vs. 5.4%, HR 0.76; 95% CI 0.66-0.86; p<0.001), včetně redukce celkové mortality o 18% (HR 0.82; 95% CI 0.71-0.96). Ještě větší redukce bylo dosaženo pouze pro samotnou populaci pacientů s ICHS (↓26% pro kombinovaný endpoint a ↓23% pro celkovou mortalitu). Tato redukce byla způsobena především signifikantní redukcí ischemických iktů, redukce nefatálních IM byla bohužel nesignifikantní. Cenou za to bylo zvýšení rizika krvácivých komplikací o 70% (3.1 vs. 1.9%, HR 1.7; 95% CI 1.4-2.05; p<0:001), především do gastrointestinálního traktu. Mezi skupinami ale nebyl signifikantního rozdíl ve fatálních nebo nefatálních intrakraniálních krváceních. Srovnání samotného rivaroxabanu (5mg 2x denně) neprokázalo přínos v redukcí primárního ukazatele oproti samotné ASA a navíc významně zvyšovalo výskyt závažného krvácení.

Pokud bychom chtěli označit cílovou subpopulaci pacientů s ICHS, kteří by mohli nejvíce profitovat z kombinované antitrombotické terapie ASA + „vaskulární“ dávka rivaroxabanu, pak ze subanalýz studie COMPASS vyplývá, že by to mohli být především mladší (< 65 let) a vysoce rizikový pacienti (difuzní ICHS, po IM, DM, PAD, renální insuficience...).

1.5 Kdy zahájit léčbu P2Y12 inhibitory u akutních koronárních syndromů?

Optimální zahájení léčby P2Y12 inhibitory u AKS je stále předmětem řady diskuzí. Jedním z hlavních problémů je samotné vymezení pojmu „předléčba“. Není jasné, zda se jím rozumí zahájení léčby již v přednemocniční fázi (např. již v sanitním voze nebo po příjezdu na urgentní příjem či koronární jednotku) nebo zahájení na katetrizačním sále před znalostí anatomie koronárního řečiště. K předpokládaným výhodám časného zahájení léčby by měla

patřit redukce infarktového ložiska, redukce trombóz ve stentu a pochopitelně redukce ischemických kardiovaskulárních komplikací (MACE). Tyto výhody by neměly být převáženy hlavní nevýhodou, kterou je riziko zvýšených krvácivých komplikací, případně oddálení revaskularizační operace v případě její nutnosti.

1.5.1 Předléčba clopidogrelem

Clopidogrel vzhledem ke svým farmakokinetickým vlastnostem vyžaduje delší dobu do plné inhibice destiček a zároveň díky značné interindividuální variabilitě účinku u řady pacientů nevede vůbec k dostatečné inhibici destiček. Předléčba tímto preparátem se tedy jeví jako smysluplná. Ve studii PCI-CURE vedlo u kohorty *NSTEMI/NAP pacientů* podání clopidogrelu před PCI k 24% relativní redukci kompozitního end-pointu (infarkt myokardu nebo refrakterní ischemie) oproti placebo (RR 0.76; 95%CI 0.62-0.93) [32]. Bezpečnost této předléčby z hlediska krvácivých komplikací bohužel podstudie neuvádí. Velmi důležité je však poznamenat, že medián doby do PCI byl ve studii 10 dní, což je z dnešního pohledu již v rozporu se současnou praxí časně invazivního přístupu. V následně provedené časové subanalýze studie bylo zjištěno, že pacienti, kteří podstoupili PCI do 48 hod od randomizace zaznamenaly jasný, byť statisticky nesignifikantní, trend v redukci KV úmrtí nebo nefatálního IM (RR 0.53; 95% CI 0.27-1.06) [33]. Ve studii CREDO byl také zaznamenán nesignifikantní trend v redukci MACE pokud byl clopidogrel podán 3-24 hod před PCI [34]. V časové subanalýze studie bylo zjištěno, že předléčba clopidogrelem nepřináší benefit při podání < 6 hod, ale naopak vede k benefitu při podání mezi 6-24 hod před PCI.

U kohorty *STEMI pacientů* máme určitá data z analýzy studie CLARITY-TIMI 28, kde pacienti, kteří podstoupili po předchozí trombolýze koronarografické vyšetření a následně PCI, byli randomizováni mezi clopidogrel a placebo. Ve skupině předléčené clopidogrelem byla

zaznamenána signifikantní redukce MACE (OR 0.62, 95% CI 0.40-0.95) [35]. Bohužel medián doby od zahájení léčby clopidogrelem do PCI byl 3 dny. Tento postup již také neodpovídá současné klinické praxi.

Lze tedy shrnout, že v současné době časné invazivní strategie léčby AKS nemáme silné důkazy ve prospěch předléčby clopidogrelem.

1.5.2 Předléčba prasugrelem

Prasugrel je také proléčivo (prodrug), ale na rozdíl od clopidogrelu potřebuje ke své aktivaci pouze jeden metabolický krok. Jeho nástup účinku je tedy rychlejší a vede k účinnější inhibici destiček oproti clopidogrelu. Předléčba prasugrelem byla testována ve studii ACCOAST u kohorty *NSTEMI* pacientů [36]. Pacienti dostávali 30mg prasugrelu před a následně dalších 30 mg po koronarografii pokud byla prováděna PCI. V placebo skupině dostali pacienti 60 mg před PCI. Nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v primárním end-pointu 7. a 30. den. (HR 1.02, 95% CI 0.84-1.25, p=0.81). Bohužel došlo k téměř trojnásobnému nárůstu krvácivých komplikací ve skupině s předléčbou (HR 2.69, 95% CI 1.13-6.4, p=0.02). Negativní výsledek studie mohl být ovlivněn několika faktory, kdy hlavním byl pravděpodobně medián doby do PCI, pouhých 4.3 hodiny, což může být málo k demonstraci klinického benefitu předléčby. U kohorty *STEMI* pacientů nebyla předléčba prasugrelem vůbec testována.

Lze tedy shrnout, že předléčba prasugrelem nevedla k očekávanému klinickému benefitu a navíc výrazně zvýšila krvácivé komplikace.

1.5.3 Předléčba ticagrelorem

Ticagrelor je přímým inhibítorem a nepotřebuje, na rozdíl od předchozích preparátů, žádnou metabolickou aktivaci. Předléčba ticagrelorem byla testována u kohorty *STEMI pacientů* ve studii ATLANTIC [37]. Ticagrelor byl podáván v sytící dávce 180 mg buď již přednemocničně nebo až v nemocnici. Ve studii nebylo dosaženo signifikantního rozdílu v primárním end-pointu ($\geq 70\%$ rezoluce ST elevací před PCI (OR 0.93, 95% CI 0.69-1.25, $p=0.63$) nebo TIMI 3 infarktové tepny před PCI (OR 0.97, 95% CI 0.75-1.25, $p=0.82$)). Podobně nesignifikantní rozdíl byl v ischemickém kombinovaném end-pointu (úmrtí, infarkt, CMP, trombóza stentu a revaskularizace). Nesignifikantní byl také rozdíl v krvácivých komplikacích. Jediný signifikantní rozdíl ve prospěch předléčby byl zaznamenán u trombóz ve stentu za 24 hod (0% vs. 0.8%, $p=0.0008$) a za 30 dní (0.2% vs. 1.2%, $p=0.02$). Otázka, proč tento benefit nebyl přenesen také do redukce ischemických komplikací je vysvětlován tím, že se v podstatě může jednat o věc náhody. Opět spíše negativní celkový výsledek studie je zdůvodňován mimo jiné příliš krátkým časovým rozdílem mezi podáním ticagreloru v obou větvích, a to pouhých 31 minut, což může být opět velmi krátká doba na demonstraci benefitu předléčby [38]. Spíše pouze zajímavým nálezem byl signifikantní benefit předléčby u podskupiny pacientů, kteří nedostali k potlačení bolesti morfin. Následná studie IMPRESSION prokázala, že morfin může oddálit nástup a oslabit inhibiční účinek ticagreloru, ale nemáme jasná data o klinickém významu tohoto laboratorního nálezu [39].

Pro *NSTEMI* kohortu pacientů nemáme data z randomizované studie srovnávající předléčbu se standardním postupem.

Lze tedy opět shrnout, že předléčba ticagrelorem u *STEMI* pacientů nevede ke klinickému benefitu v redukci ischemických komplikací, pouze redukuje riziko trombózy ve stentu a to bez zvýšení velkých krvácivých komplikací.

Závěrem můžeme shrnout, že v současné době nemáme průkazná data o rutinní předléčbě P2Y₁₂ inhibitory při časně invazivní léčbě akutních koronárních syndromů.

1.6 Jak dlouho podávat DAPT po AKS – prolongace nebo deescalace ?

Dle současných doporučení bychom měli podávat DAPT po dobu 12 měsíců po AKS. Tato doba vychází z dřívějších studií s clopidogrelem (CURE, CREDO). Ve studii CREDO vedlo podávání clopidogrelu po dobu 12 měsíců k 28% relativní redukci MACE oproti podávání 28 dní [34]. Tato doba podávání DAPT byla následně akceptována a používána i v dalších studiích s novějšími P2Y₁₂ inhibitory u AKS. Z dlouhodobějších analýz řady studií s AKS nebo s implantovanými stenty vyplývá, že při podávání DAPT i po této doporučené době dochází k rozvíření křivky ischemických komplikací ve prospěch DAPT, nicméně maximálního benefitu v redukci MACE je dosahována do jednoho roku [40, 41]. Relevantní informace ve prospěch dlouhodobějšího podávání DAPT nám poskytly subanalýzy studií s clopidogrelem (CHARISMA, DAPT), kdy např. ve studii CHARISMA byla zaznamenána po 30 měsících téměř 23% redukce MACE u pacientů s předchozí anamnézou IM, kteří užívali ASA a clopidogrel oproti samotné ASA [42]. Z novějších preparátů máme data pro prasugrel, kdy ve studii TRILOGY-ACS byl po 1 roce již zaznamenán signifikantní pokles ischemických end-pointů oproti samotné ASA [17].

Největší studií zkoumající efekt dlouhodobého podávání DAPT u pacientů po IM byla studie PEGASUS-TIMI 54 [19]. Hodnotila podávání ticagreloru ve dvou dávkovacích

schématech (90 a 60 mg dvakrát denně) přidaných k ASA u pacientů po IM (1-3 roky) s mediánem hodnocení 33 měsíců. Primární end-point (KV úmrtí, IM, CMP) byl signifikantně redukován po obou dávkách, pro 90 mg bylo HR 0.85 (95% CI 0.75-0.96, p=0.008) a pro 60 mg bylo HR 0.84 (95% CI 0.74-0.95, p=0.004). Obě dávky ale také vedly k signifikantnímu zvýšení krvácivých komplikací (2.6%, 2.3% vs. 1.06%, p<0.001), nicméně fatální krvácení a nefatální intrakraniální krvácení se signifikantně nelišilo mezi oběma dávkami a placebem. Studie tedy prokázala benefit v redukci ischemických komplikací při pokračování DAPT po 12 měsíci po infarktu myokardu především u vysoce rizikových pacientů (po IM, s DM, CHRI, ICHDK, vícečetným postižením koronárního řečiště, atd.), kteří nemají zvýšené riziko krvácení a optimálně u nich nedošlo k přerušení DAPT ve 12 měsíci.

Otázka optimální kombinace prolongované antitrombotické léčby u pacientů po IM je a v dohledné době jistě bude předmětem mnoha diskuzí. V době psaní textu této práce se dle dostupných dat (především studií PEGASUS-TIMI 54 a COMPASS) nabízí použití zhruba tohoto schématu: po 12 měsíci pokračovat u pacientů s vysokým ischemickým rizikem a bez krvácivých komplikací v DAPT (ASA + ticagrelor 2x60mg) po dobu 3 let a po této době zvážit přechod na z ticagreloru na „vaskulární“ dávku rivaroxabanu (ASA + rivaroxaban 2x2.5mg). Je však třeba zdůraznit, že optimální postup u konkrétního pacienta bude vždy vyžadovat individuální posouzení.

„Opakem“ prolongovaného podávání DAPT je v současné době velmi aktuální otázka tzv. deescalace DAPT, tzn. její zkrácení. Nicméně je třeba na tomto místě poznamenat, že tuto problematiku nelze takto zjednodušit, jak by se mohlo zdát pouze z názvu této kapitoly. Hlavním smyslem je najít optimální dobu, kdy podávat DAPT, abychom zachovali benefit v redukci ischemických komplikací a zároveň snížili riziko krvácivých komplikací.

U kohorty pacientů bez AKS podstupujících PCI máme data o non-inferioritě podávání DAPT po dobu 3-6 měsíců oproti standardním 12 měsícům [43-45]. Pro deeskalaci DAPT (< 6 měsíců) u akutních koronárních syndromů jsme měli zpočátku pouze data ze subanalýz řady studií a jejich metaanalýz. V roce 2018 byla publikována studie SMART DATE, která porovnávala krátkodobou a standardní (6 vs. 12 měsíců) dobu podávání DAPT pouze u kohorty AKS pacientů [46]. Podávání DAPT pouze po dobu 6 měsíců bylo spojeno s 5-ti násobným zvýšením rizika IM (HR 5.06; 95% CI 1.46-17.5; p=0.01) oproti standardnímu 12-ti měsíčnímu podávání. Za zmínku jistě stojí fakt, že byl v 80.8% použit v DAPT clopidogrel. V témže roce 2018 byla také publikována rozsáhlá studie GLOBAL LEADERS, která ale na rozdíl od předchozí práce deeskalovala po měsíčním podávání DAPT (ASA+ticagrelor) na podávání pouze ticagreloru po dobu 2 let [47]. Tato strategie bohužel nebyla superiorní v porovnání se standardní terapií DAPT po dobu 12 měsíců a dále ASA. K této studii se ještě vrátím v další části textu.

Na začátku roku 2019 byly prezentovány výsledky dvou nových randomizovaných studií SMART-CHOICE a STOPDAPT-2, které se zabývaly právě zkrácením DAPT po implantaci stentů nových generací. Ve studii SMART-CHOICE byla pacientům s AKS nebo stabilní ICHS po implantaci stentu (everolimus a sirolimus) podávána DAPT na 3 měsíce a následně pouze monoterapie (clopidogrel, ticagrelor nebo prasugrel) po dobu 12 měsíců. Ve studii STOPDAPT-2 byla po 1-měsíčním podávání DAPT (ASA+clopidogrel) testován clopidogrel v monoterapie oproti DAPT na 12 měsíců. V obou studiích bylo zkrácení DAPT (na 1 nebo 3 měsíce) non-inferiorní k 12 měsíční strategii vzhledem k riziku ischemických komplikací a kratší podávání navíc signifikantně redukovalo krvácivé komplikace [48, 49]. O několik měsíců později v roce 2019 byla prezentována studie TWILIGHT, která porovnávala DAPT (ASA+ticagrelor) podávanou po dobu 3 měsíců a následně pouze ticagrelor se standardní strategií DAPT po dobu 12 měsíců u vysoce rizikových pacientů po PCI (s výjimkou

STEMI !) [50]. Tato studie prokázala, že deeskalace DAPT po 3 měsících pouze na monoterapii ticagrelorem vede k signifikantnímu poklesu kompozitních krvácivých (BARC 2, 3 nebo 5) komplikací (HR 0.56; 95% CI 0.45-0.68); $p < 0.001$) a to bez zvýšení rizika ischemických komplikací (úmrtí, nefatální IM a CMP) (HR 0.99; 95% CI 0.78-1.25); $p < 0.001$ pro noninferioritu).

Na podzim 2019 byla prezentována podstudie TWILIGHT-ACS, zahrnující pouze pacienty s NAP a NSTEMI (STEMI nebyly v základní studii TWILIGHT vůbec zahrnuty). Dle subanalýzy se jednalo o vysoce rizikové pacienty (asi polovina pacientů měla 4-5 dalších rizikových ischemických parametrů). I v této podskupině pacientů byly po 1 roce zaznamenány signifikantně nižší krvácivé komplikace při léčbě samotným ticagrelorem oproti kombinaci s ASA (3.6% vs. 7.6%; HR 0.47; 95% CI 0.36-0.61).

Přestože studie TWILIGHT testovala podobnou hypotézu jako studie GLOBAL LEADERS, její závěry však byly rozdílné. Vysvětlením neutrálního výsledku studie GLOBAL LEADRES může být několik skutečností. Jednak zahrnovala pouze nízké rizikové pacienty (pouze 47% pacientů s AKS). Také doba sledování 2 roky mohla vést k “rozmělnění” příznivého efektu, což potvrdila následná post hoc analýza pacientů s AKS v období mezi 31. a 365. dnem po randomizaci [51]. Kombinace ASA+ ticagreloru v tomto “okně” vedlo k signifikantnímu nárůstu krvácivých komplikací, ale bez vlivu na redukci ischemických příhod v porovnání s monoterapií ticagrelorem.

Lze tedy shrnout, že dle aktuálních poznatků založených především na výsledcích studií TWILIGHT a GLOBAL LEADERS lze u vysoce rizikových pacientů (tzn. s AKS, komplexní PCI či stenty ve více cévách, atd.) zkrátit podávání ASA v rámci DAPT na 1-3 měsíce a dále pokračovat v monoterapii ticagrelorem. Celkový benefit (net clinical benefit) této strategie je dosažen především redukcí krvácivých komplikací při nezvýšení rizika ischemických

komplikací. Nezodpovězenou otázkou zatím zůstává, zda lze tyto výsledky přenést také na nízko-rizikové pacienty či pacienty se STEMI a na ostatní P2Y₁₂ inhibitory.

1.7 ASA-free strategie v protidestičkové léčbě aneb blíží se konec podávání ASA?

Nízká cena a jasný benefit ASA v sekundární prevenci vedly k tomu, že všechny další protidestičkové strategie léčby byly testovány jako aditivní k ASA. Nicméně nové P2Y₁₂ inhibitory hrají centrální roli v inhibici aktivace destiček, což znamená, že jsou schopny downregulace některých dalších procesů destičkové reaktivity, včetně např. agregace indukované arachidonovou kyselinou nebo kolagenem [52, 53]. ASA má pravděpodobně pouze malý aditivní inhibiční efekt k více potentním P2Y₁₂ inhibitorům, nicméně i tento malý aditivní efekt v prevenci trombózy indukované především obnažením subendoteliálních vrstev kolagenu nás zatím vede k jeho podávání současně s jinými protidestičkovými inhibitory [52, 54]. ASA-free strategie je poprvé testována ve studii ASET (Acetyl-Salicylic acid Elimination), kdy pacienti se stabilní ICHS nebo stabilním AKS budou léčeni ihned po PCI pouze prasugrelem v monoterapii [55]. Na výsledky tohoto konceptu protidestičkové léčby po PCI si musíme ještě počkat.

ASA-free strategie jistě nabízí velmi zajímavou koncepci v souvislosti s podáváním nových více potentních protidestičkových inhibitorů, nicméně zároveň přináší spoustu dalších otázek, např. zda se po určité době “stabilizace” onemocnění vrátit k podávání ASA nebo zda si zachová své místo v časně léčbě AKS nebo zda bude mít své místo v prolongované antitrombotické léčbě, atd. [56].

2. Monitorování protideštičkové léčby

Hlavní důvod k monitoraci účinnosti protideštičkové léčby je ten, zda může laboratorně zjištěná snížená účinnost této léčby predikovat nežádoucí klinické události a zda případně zvýšená účinnost může predikovat riziko krvácení. K monitoraci protideštičkové léčby můžeme použít řadu testů, které jsou založeny na různých principech [57, 58].

Na principu aktivace agregace určitým agonistou je založena *světelná/optická agregometrie (light transmission aggregometry- LTA)*, která je považována za „zlatý standard“ v hodnocení agregability destiček [59, 60]. LTA hodnotí průnik světla během agregace v plazmě bohaté na destičky (platelet rich plasma – PRP) po stimulaci destičkovým aktivátorem (např. arachidonovou kyselinou, kolagenem, adenosindifosfátem, aj.). Výsledek LTA se zobrazí jako křivka agregace, na níž se hodnotí maximální agregace, tj. poměr hodnoty průniku světla po přidání agonisty k teoreticky 100% agregaci získané měřením v plazmě chudé na destičky (platelet poor plasma – PPP). LTA byla široce používanou technikou k monitoraci účinku ASA, P2Y₁₂ a GP IIb/IIIa inhibitorů. K jejím hlavním nevýhodám této metodiky patří především časově a finančně náročné zpracování. Jako nedostatečná účinnost je protideštičkové léčby je uváděna hodnota nad 70%. Konceptně podobnou metodou měření je *impedanční agregometrie*, která ale používá plnou krev místo PRP a agregace je měřena impedancí [57].

Na podobném principu jako LTA je založeno vyšetření pomocí *VerifyNow* (turbidimetrický optický detekční systém). Fibrinogenem potažené mikročástice se shlukují s destičkami vazbou na jejich GP IIb/IIIa receptory po aktivaci destiček exogenním agonistou. Následným shlukem mikročástic se mění světelná průchodnost vzorku (podobně jako u LTA). Na rozdíl od LTA neměří VerifyNow maximální agregaci, ale její rychlost. Vyšetření se provádí z plné krve a je možné ho použít k měření účinnosti ASA, P2Y₁₂ inhibitorů a GP IIb/IIIa

inhibitorů. Hlavní výhodou této metody je její jednoduchost, rychlost a možnost použití jako point-of-care metody. K měření účinnosti ASA se používá VerifyNow Aspirin test. Aktivátorem je kyselina arachidonová a výsledná hodnota se uvádí jako tzv. ARU (Aspirin Reaction Units). Hodnota pro ASA neúčinnost je ≥ 550 ARU. K měření účinnosti P2Y₁₂ inhibitorů se používá VerifyNow P2Y₁₂ test. Aktivátorem je ADP a výsledná hodnota se uvádí jako tzv. PRU (Platelet Reactivity Units). Odpověď na P2Y₁₂ inhibitor je vyjadřována jako relativní číslo ve srovnání s měřením před podáním. V praxi ale většinou měříme již po podání léků (TEST) a proto má tato metoda vymyšlený mechanismus, jak stanovit bazální hodnoty před podáním léku. Do jedné poloviny vzorku se přidá TRAP (thrombin receptor activating protein), který je silným agonistou krevních destiček a jeho přidání vyruší protideštičkový efekt jak ASA, tak P2Y₁₂ inhibitoru a jeho výsledek pak představuje jakoby hodnotu před podáním léku (BASE). Výsledek testu je pak uváděn jako samotné PRU a jako procento inhibice PRU% vypočítané $(BASE-TEST)/BASE \times 100$. Čím vyšší je hodnota PRU, tím menší je odpověď na P2Y₁₂ inhibitor. Neúčinnost clopidogrelu byla udávána při hodnotách PRU ≥ 240 (dle pozdějšího koncenzu > 208)[58, 61, 62].

Další metodou měření účinku protideštičkových léků je metoda založená na přímém měření destičkových antigenů průtokovou cytometrií - **VASP (Vasodilator-stimulated phosphoprotein)** [57]. VASP je intracelulární protein, který je v inaktivním stavu nefosforylovaný. Jeho fosforylace je regulována kaskádou cAMP. Ta je aktivována prostaglandinem E₁ (PgE₁), který se váže na inositol-fosfátový receptor na povrchu destiček a skrze G-stimulační protein a adenylátcyklázu konvertuje ATP na cAMP. cAMP skrze proteinkinazu A fosforyluje VASP na VASP-P (phosphorylated vasodilator-stimulated phosphoprotein). Tuto fosforylaci naopak inhibuje ADP, který se naváže na P2Y₁₂ receptory na povrchu destiček a přes G-inhibiční protein inhibuje adenylátcyklázu. P2Y₁₂ inhibitory inhibují tento efekt ADP. Proto v přítomnosti obou látek, tj. ADP a Pg E₁, VASP je přímo

proporcionálně závislý na stupni P2Y₁₂ inhibice. Jinými slovy, čím je větší míra fosforylace, tím je menší účinnost P2Y₁₂ inhibitorů. Hodnota účinnosti se udává jako procento PRI (platelet reactivity index), kdy hodnota VASP-PRI > 50% je považována za neúčinnou [62, 63].

Další metodou je měření metabolitů tromboxanu A₂ (TxA₂), tj. měření koncentrace **tromboxanu B₂ v séru nebo 11-dehydrotromboxanu B₂ v moči**. TxA₂ uvolněný z destiček je konvertován na stabilní metabolit TxB₂. Stabilní močový metabolit TxA₂ představuje 11-dehydroTxB₂. Při měření 11-dehydroTxB₂ je nutno koncentraci vztáhnout k aktuální hodnotě kreatininu. Hlavní nevýhodou této metody měření je, že existuje i zdroj TxA₂ mimo krevní destičky a tudíž není specifická pouze pro destičky [57].

Mezi další metody používané ke stanovení účinnosti protideštičkových léků patří např. **Multiplate** analyzátor (impedanční agregometrie), **Platelet Function Analyzer-100** (aktivace destiček střížnou silou při průchodu kapilárou s agonisty, výsledkem je čas do zastavení toku krve kapilárou agregáty destiček), **TEG Platelet mapping systém** (trombelastografie zaměřená specificky na krevní destičky), **Plateletworks** a další [57, 58].

3. Rezistence k protideštičkové léčbě

Řada farmakodynamických studií demonstrovala souvislost mezi variabilitou odpovědi na protideštičkovou terapii (ASA a především clopidogrel) a nežádoucími klinickými událostmi. V literatuře se tehdy začal objevovat nový termín – *aspirinová* a především *clopidogrelová rezistence*. Jejich přesná definice však byla velmi obtížná a proto tento pojem zahrnoval řadu zcela odlišných fenoménů. Testovat „pravou“ rezistenci, tj. u ASA neschopnost

blokády COX-1 a u clopidogrelu neschopnost blokády ADP receptorů, bylo často velmi obtížné a proto se k popisu neúčinnosti (rezistence) používaly většinou abnormality ve funkčních testech krevních destiček [64-67]. Postupně se místo pojmu rezistence začal spíše upřednostňovat pojem „zvýšená reaktivita trombocytů při antiagregační léčbě“, tzv. high on-treatment platelet reactivity (HPR). Tento termín popisoval efekt protideštičkového léku při již nasazené léčbě pomocí různých laboratorních testů. Takto zjištěné hodnoty pak korelovaly s výskytem nežádoucích klinických událostí [62, 63, 68].

3.1 Rezistence na kyselinu acetylsalicylovou - aspirinová rezistence

Pravá rezistence na ASA (ASA-R) by měla být neefektivní blokáda COX-1 při dostatečné biologické dostupnosti. Běžné dávkování ASA (75-325mg) postačuje k 95% inhibici aktivity COX-1. Výskyt této pravé rezistence je pravděpodobně velmi nízký. K nejvhodnějším testům k průkazu ASA-R patří světelná agregometrie (LTA) s arachidonovou kyselinou jako agonistou a stanovení sérového tromboxanu B₂. Výskyt ASA-R uváděný v literatuře je však poměrně vysoký (až 50%). To souvisí pravděpodobně s použitím COX-1 nespecifických testů a různých agonistů [64, 69]. V recentně publikované studii ADPT-DES, kde byla testována účinnost ASA a clopidogrelu u pacientů po implantaci drug-eluting stentů, byla ASA-R (ASA-R definována jako > 550 ARU měřeno pomocí VerifyNow) pouze u 5.6% pacientů a nebyla spojena s horšími klinickými výsledky [69]. Ve studii HOPE (Heart Outcomes Prevetion Evaluation) byl k hodnocení účinnosti ASA použit močový 11-dehydrotromboxan B₂ a byla shledána závislost mezi naměřenými hodnotami v horním kvartilu a kardiovaskulárními ischemickými příhodami oproti hodnotám ve spodním kvartilu (OR 1.8; 95% CI 1.2-2.7, p=0.009) [70]. Vztah hodnot 11-dehydrotromboxan B₂ a kardiovaskulárních příhod je pravděpodobně lineární a nelze stanovit přesnou cut-off hodnotu. Také je třeba

zdůraznit, že 11-dehydro TxB₂ odráží produkci TxB₂ i mimo krevní destičky a závisí na hodnotách kreatininu. Z genetických příčin ASA-R byl popsán polymorfismus genů pro COX-1, COX-2 a pro různé GP receptory na povrchu destiček. Další možnou příčinou ASA-R je konkomitantní užívání ASA a nesteroidních antirevmatik (NSAID). Při podání NSAID dochází k zablokování COX-1 a tím k zamezení účinku ASA na tento enzym. Tyto data máme např. pro velmi rozšířený ibuprofen nebo naproxen [71, 72].

Další možnou příčinou ASA-R může být zvýšený obrat krevních destiček v důsledku stresové reakce organismu, jako je např. zánětlivé onemocnění nebo operační zátěž. Problematice ASA-R po kardiochirurgické operaci se budu věnovat v další části práce.

Závěrem lze shrnout, že v současné době nemáme jednoznačně doporučený test pro hodnocení účinnosti ASA a nejsou doporučeny žádné změny v antiagregační terapii kyselinou acetylsalicylovou, které by vyplývaly z výsledků prováděných testů.

Enterosolventní formy ASA

V závěru této části bych ještě krátce zmínil jednu zajímavou otázku v souvislosti se sníženou účinností ASA. Před několika let se začly objevovat zprávy o pravděpodobně snížené dostupnosti ASA při podávání jejích enterosolventních forem. Ty byly vyvinuty ve snaze redukovat krvácení ze žaludku po ASA v době, kdy se předpokládalo, že mechanismus krvácení je dán kontaktem tablet ASA se sliznicí žaludku.

ASA v rychle rozpustné (standardní) formě potřebuje ke svému vstřebání nízké pH (< 3.5), které je běžně přítomno v žaludku a proximálním duodenu, kde je ASA rychle a téměř kompletně absorbována do portálního oběhu. Nástup účinku ASA je takto velmi rychlý, cca 20 min. Maximální koncentrace ASA je tedy v portálním oběhu a zde také probíhá maximum působení na trombocyty, tj. acetylace COX. Následně je v játrech ASA deacetylována na

kyselinu salicylovou, která však má pouze malý inhibiční efekt na trombocyty, protože pouze reverzibilně, tedy krátkodobě, inhibuje syntézu tromboxanu.

Při použití enterosolventních forem se ASA v žaludku neabsorbují, dostává se do střeva, kde je metabolizována střevními esterázami na kyselinu salicylovou, která je jak již bylo uvedeno výše výrazně méně efektivní na inhibici trombocytů. Koncentrace ASA v portálním oběhu je tedy velmi nízká a dochází pravděpodobně k nedostatečné inhibici tromboxanu v trombocytech.

Téměř veškerá data o ovlivnění kardiovaskulární mortality a morbidity s primární nebo sekundární prevencí byly pořízeny s rychle působící ASA. V současné době nemáme data, že by toto platilo i pro enterosolventní formy. Naopak máme data o jejich nedostatečné efektivitě [73-75].

3.2 Rezistence na clopidogrel

Rezistence na clopidogrel (CLOP-R) může být způsobena řadou příčin, které souvisí jednak s vlastní absorpcí léku, tak s jeho následnou biotransformací. Clopidogrel se po absorpci ve střevě asi v 85% hydrolyzuje na inaktivní metabolit. Pouze 15% se transformuje v játrech na aktivní metabolit a to ve dvoustupňovém procesu pomocí cytochromu P450 (CYP450), respektive řady jeho izoform. Genetická predispozice k nedostatečnému účinku hraje tedy u clopidogrelu mnohem větší roli než u dříve popisované ASA-R. Polymorfismus v genech zodpovědných za absorpci (*ABCB1*), metabolickou aktivaci (*CYP2C19*, *CYP3A4*, *CYP1A2*, *CYP2B6*) a biologickou aktivitu (*PIRY12*, *PEAR1*) vede ke značné interindividuální variabilitě v odpovědi na léčbu clopidogrelem [76]. Jedním z nejdůležitějších enzymů jsou isoformy *CYP2C19*. Nositelé ztrátové alely *CYP2C19*2* jsou zodpovědní až za 12% celkové variability

v odpovědi na clopidogrel [77]. Nositelé této varianty *CYP2C19*2* mají až 6x vyšší riziko aterotrombotického uzávěru ve stentu. Ve studii ELEVATE-TIMI 56 bylo prokázáno, že podání 225 mg clopidogrelu bylo u heterozygotů *CYP2C19*2* dosaženo srovnatelné inhibice jako u pacientů bez této mutace. Homozygoti *CYP2C19*2* však nedosáhli dostatečné inhibice ani po 300 mg clopidogrelu [78].

Kromě genetických faktorů se na interindividuální variabilitě v odpovědi na clopidogrel podílejí i epigenetické modifikace, které mohou ovlivňovat expresi jednotlivých genů bez alterace vlastních nukleotidových sekvencí. V této souvislosti se výzkum zaměřoval především na *mikroRNA* a *metylaci DNA* [76, 79].

Z negenetických faktorů ovlivňujících účinnost clopidogrelu můžeme jmenovat některé demografické faktory, konkomitantní choroby a lékové interakce. K demografickým faktorům patří *vyšší věk* (≥ 70 let) nebo *obezita* ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), které jsou nezávislými faktory vysoké reziduální reaktivity destiček [80, 81]. K jistě zajímavým tématům v této souvislosti patří tzv. *nový kuřácký paradox*. Řada prací prokázala, že kuřáci vykazují lepší inhibiční odpověď na clopidogrel než nekuřáci. Jedním z možných vysvětlení toho fenoménu je zvýšená indukce CYP1A2 a CYP2B6 u kuřáků cigaret, což vede ke zvýšené tvorbě aktivního metabolitu clopidogrelu [82]. Další zajímavý pohled na problematiku kuřáckého paradoxu a účinnosti clopidogrelu poskytl ve své práci *Kim a spol.* [83]. Kuřáci mají vyšší hladiny hemoglobinu v porovnání nekuřáky a vyšší hladina hemoglobinu je spojena s nižší hodnotou PRU při vyšetření pomocí VerifyNow. Po adjustaci na hladinu hemoglobinu pak nebyl zaznamenán žádný rozdíl v reaktivitě destiček mezi kuřáky a nekuřáky. Naopak studie COPTER zaznamenala pokles hodnot PRU (VerifyNow) po 15-denním vysazení kouření a jejich opětovný vzestup po jeho znovu zahájení [84]. Současná data o vlivu kouření na účinnost P2Y₁₂ inhibitorů jsou tedy bohužel stále nejednoznačná. Pokud by přesto existoval určitý in-vitro efekt kouření na reaktivitu destiček při podávání P2Y₁₂ inhibitorů, pravděpodobně však neovlivňuje

klinické výsledky, jak dokládají data z velkých studií s P2Y₁₂ inhibitory (PLATO a TRITON – TIMI 38) [85, 86].

Z konkomitantních onemocnění byl prokázán snížený inhibiční efekt clopidogrelu u pacientů s *diabetem mellitem* (DM). Mechanismus není zcela jasný, ale může souviset se sníženou inzulínovou senzitivitou u DM 2. typu, která způsobuje zvýšenou aktivitu destiček [87]. Také *chronická renální insuficience* (CHRI) a její vliv na účinnost protideštičkové terapie byl studován v řadě prací. Nicméně velká metaanalýza jasnou souvislost mezi CHRI a snížením inhibičního účinku protideštičkové terapie zatím nepotvrdila [88].

Z lékových interakcí byl hojně diskutován efekt *inhibitorů protonové pumpy* (PPI). Především u omeprazolu a esomeprazolu byl popisován jejich efekt na snížení účinku clopidogrelu a to díky jejich inhibičnímu efektu na CYP2C19 [89, 90]. U jiného léku ze skupiny PPI, pantoprazolu, byl tento efekt mnohem menší právě díky menší inhibici CYP2C19. Toto laboratorní ovlivnění inhibičního účinku clopidogrelu těmito preparáty bylo dáváno do souvislosti se možným zvýšeným rizikem nežádoucích kardiovaskulárních komplikací. Nicméně studie COGENT neprokázala vliv omeprazolu na zvýšení časného rizika kardiovaskulárních komplikací [91]. Otázka PPI a jejich vlivu na pozdní kardiovaskulární komplikace je však stále diskutována a recentní metaanalýzy se kloní spíše k možnému zvýšenému riziku MACE [92, 93].

Podobný enzymatický mechanismus je přisuzován také *blokátorům kalciového kanálu* (CCB). CCB mohou kompetovat s clopidogrelem o CYP3A4 a tím snižovat jeho inhibiční efekt. Dalším mechanismem může být inhibiční efekt CCB na glykoprotein P, který ovlivňuje střevní absorpci clopidogrelu [94].

Další z velmi studovaných lékových interakcí byl efekt *morfinu* na snížení účinnosti clopidogrelu. Mechanismus této interakce je pouze vedlejší účinek opiátů, tj. opožděné

vyprazdňování žaludku a tím prodloužení doby absorpce. Tento fenomén byl později pozorován i u prasugrelu a ticagreloru [39, 95]. Zajímavou interakcí je také vliv *kofeinu* na účinek clopidogrelu. Kofein zvyšuje cAMP podobně jako clopidogrel a má tedy synergický účinek [96].

3.3 Rezistence na ticagrelor a prasugrel

Pro ticagrelor a prasugrel se pojem rezistence v literatuře nepoužívá, uvádí se pouze již výše zmiňovaný termín HPR (high on-treatment platelet reactivity). Na rozdíl od clopidogrelu, jsou data ohledně HPR u těchto dvou nových P2Y₁₂ inhibitorů poměrně strohá. *Lemesle a spol.* publikoval přehledný článek o HPR u ticagreloru a prasugrelu. Analyzoval 14 studií (1822 pacientů) a zjistil HPR u 6.1% pacientů. Počet HPR byl signifikantně nižší u ticagreloru než u prasugrelu (1.5% vs. 9.8%; $p < 0.0001$) [97]. Již bylo zmiňováno, že poměr HPR závisí na použitých funkčních testech a definici HPR. Práce používající VASP test uvádí většinou vyšší poměr HPR než práce používající např. VerifyNow test. Vysvětlením by mohl být tzv. adenosin-like efekt u ticagreloru. Ticagrelor inhibuje zpětné vychytávání adenosinu v erytrocytech a tím zvyšuje jeho plasmatickou koncentraci. Následně aktivuje adenosinové receptory na destičkách, zvyšuje cAMP a tím indukuje fosforylaci VASP. I přes tento „laboratorní“ efekt zůstávají výsledky ohledně poměru HPR mezi ticagrelorem a prasugrelem konzistentní bez ohledu na použitý test, tzn. nižší poměr HPR u ticagreloru a tedy větší inhibici destiček v porovnání s prasugrelem.

3.4 Reziduální reaktivita destiček a individualizace protideštičkové léčby

Zvýšená reziduální reaktivita destiček při léčbě ADP inhibitory (*high on-treatment platelet reactivity; HPR*) byla prokázána jako lepší prediktor rizika ischemických komplikací než hodnocení samotné rezistence (tj. rozdílu mezi reaktivitou destiček před léčbou a na ní). V řadě observačních studií byl demonstrován jasný vztah mezi HPR a ischemickými komplikacemi po provedené PCI [98, 99]. Vzhledem k použití různých funkčních testů k průkazu HPR však bylo potřeba sjednotit definici HPR a určit cut-off hodnoty pro zvýšené riziko ischemických komplikací. V publikovaném konsenzu o definici HPR pak byly stanoveny cut-off hodnoty pro nejpoužívanější funkční testy, které jsou spojené se zvýšeným rizikem ischemických komplikací (např. VerifyNow > 208 PRU , VASP-PRI \geq 50% , Multiplate analyzér > 46 AU, aj.) [63].

Důsledkem těchto pozorování o vztahu HPR a zvýšení rizika ischemických komplikací byla snaha o „individualizaci“ protideštičkové léčby na základě výsledků funkčních testů destiček. Přes silné důkazy o výše zmiňovaném vztahu HPR a riziku ischemických komplikací, které pocházely z řady observačních studií, následně provedené prospektivní randomizované studie selhaly v průkazu benefitu této strategie. Studie GRAVITAS porovnávala standardní vs. zvýšenou dávku clopidogrelu (75mg vs. 150 mg) u pacientů s HPR u stabilní ICHS podstupující PCI [100]. Studie neprokázala výhodu tohoto postupu. Podobně koncipovaná studie TRIGGER PCI u elektivních PCI používala u HPR na clopidogrelu nahrazení prasugrelem [101]. Studie byla předčasně ukončena pro nízký počet primárního ukazatele a nevedla tedy k jasnému závěru. K hlavním limitacím těchto studií patřila selekce pacientů, kdy byli zařazováni nízce riziková pacientí (k elektivní PCI). Následně publikovaná studie ARCTIC již zahrnovala i pacienty s AKS. Přestože po adjustaci antiagregační terapie u pacientů s HPR na standardní dávce clopidogrelu (prasugrel nebo vyšší dávka clopidogrelu) došlo k signifikantní

redukci pacientů s HPR, v klinických výsledcích se tento laboratorní efekt bohužel neprojevil [102]. Na základě dosavadních výsledků není tedy rutinní testování účinnosti protidestičkových preparátů doporučováno.

Výše uváděné práce se zabývaly především vlivem adjustace protidestičkové léčby na ovlivnění rizika ischemických komplikací. S novými P2Y₁₂ inhibitory však narážíme na opačný problém, a to je zvýšené riziko krvácení. Ischemické komplikace dosahují maxima během prvního měsíce po PCI, ale krvácivé komplikace narůstají během dalších měsíců po PCI. U nových P2Y₁₂ inhibitorů se analogicky k HPR začíná objevovat termín *low on-treatment platelet reactivity*, LPR. Tento termín popisuje stav, kdy dochází k výrazné inhibici aktivity destiček, která je prokazatelně spojená se zvýšeným rizikem krvácení [63]. Na základě již výše zmiňovaného koncenzu jsou cut-off hodnoty LPR pro nejběžnější testy např. pro VAS-PRI < 16% nebo pro VerifyNow < 85 PRU [63].

V této souvislosti se začínají objevovat práce, které používají strategii tzv. „snižování“ protidestičkové terapie P2Y₁₂ inhibitory („*deescalation P2Y₁₂ receptor inhibitor therapy*“). Smyslem této strategie je snížení rizika krvácivých komplikací při zachování benefitu redukce ischemických komplikací po PCI. V době zahájení psaní tohoto textu byly publikovány dvě randomizované studie na toto téma. Studie TOPIC zahrnovala pacienty s AKS po PCI, kteří užívali 1 měsíc ticagrelor nebo prasugrel a následně po dobu 11 měsíců buď pokračovali ve stávající léčbě nebo byli převedeni na clopidogrel [103]. Kombinovaný end-point (úmrť, urgentní revaskularizace, CMP a krvácení) byl signifikantně nižší ve skupině převedené na clopidogrel (HR 0.48; 95% CI 0.34-0.68, p < 0.01) a to hlavně díky poklesu krvácivých komplikací. Ještě zajímavější výsledky přinesla následná post hoc analýza, která testovala destičkové funkce pomocí VASP [104]. Zatímco pacientů s HPR bylo po prvním měsíci podávání ticagreloru nebo prasugrelu jen zhruba 10%, pacientů s LPR byla téměř polovina (47%) a více po ticagreloru. Právě u skupiny pacientů s LPR byl benefit změny terapie na

clopidogrel ještě významnější, došlo k 81% snížení kombinovaného end-pointu a to jak díky redukcí krvácivých, tak ischemických komplikací. U pacientů bez LPR (VASP PRI > 20%) nebyl zaznamenán žádný benefit pro tuto strategii. Druhou studií byla studie TROPICAL-ACS, která na rozdíl od předchozí studie používala ke snížení protidestičkové terapie funkčních testů. Pacienti s AKS užívali buď stále prasugrel nebo byli po 1 týdnu na prasugrelu převedeni na další týden na clopidogrel a následně testováni na účinnost protidestičkové terapie. Při účinné inhibici byli již dále ponecháni na clopidogrelu, při neúčinné jim byl navrácen prasugrel. V obou větvích nebyl zaznamenán žádný rozdíl v ischemickém endpointu (HR 0.81, 95% CI 0.62-1.06, p=0.12) a pouze nesignifikantní trend k nižšímu počtu krvácivých komplikací ve skupině převedené na clopidogrel (HR 0.82, 95% CI 0.50 – 1.13; p=0.23) [105]. Výsledky této studie prokazují non-inferioritu strategie snižování více potentní protidestičkové terapie na méně potentní clopidogrel po otestování jejího účinku. Tato strategie se jeví jako zajímavá alternativa k více potentním P2Y₁₂ inhibitorům ve specifických situacích jakými jsou např. zvýšené riziko krvácení nebo i socio-ekonomické důvody.

V době dokončování textu práce v druhé polovině roku 2019 byly zveřejněny výsledky dalších prací na toto téma. Ty se zaměřily na poněkud odlišnou strategii deescalace protidestičkové léčby a to vynecháním ASA po určité době společného podávání s P2Y₁₂ inhibitory (viz výše kapitola I.6.). Výsledky především studií TWILIGHT a GLOBAL LEADERS naznačují, jak již bylo zmiňováno výše, že lze zkrátit podávání ASA v rámci DAPT na 1-3 měsíce a dále pokračovat v monoterapii ticagrelorem. Hlavním benefitem této strategie je především snížení krvácivých komplikací při nezvýšení rizika ischemických komplikací. Zda lze tuto strategii aplikovat u všech pacientů včetně všech akutních koronárních syndromů a zda ji lze extrapolovat na ostatní P2Y₁₂ inhibitory zůstává v době dokončování textu práce nezodpovězenou otázkou.

4. Specifika protidestičkové terapie u aortokoronárního bypassu

4.1 Aortokoronární bypass (CABG) a nemoc žilních štěpů

Chirurgická revaskularizace myokardu (aortokoronární bypass, CABG) představuje nezastupitelnou součást léčby pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS). Její dlouhodobý terapeutický efekt závisí především na průchodnosti cévních štěpů (bypassů). Ta je ovlivněna nejen anatomickými a technickými faktory, ale ve značné míře také účinnou antiagregační terapií.

Průchodnost arteriálních bypassů je dlouhodobě velmi dobrá a antiagregační terapie nepřináší výrazný benefit. Zcela jiná je však situace u žilních bypassů. Selhání průchodnosti žilních bypassů způsobuje kromě již výše zmiňovaných příčin také přirozený průběh tzv. nemoci žilních štěpů (vein graft disease). Ta rozlišuje 3 fáze postupného selhávání průchodnosti žilních bypassů. V časně fázi (tj. od prvních hodin až zhruba do jednoho měsíce) je nejčastější příčinou selhání průchodnosti štěpů *trombotická okluze*. Její prevalence se pohybuje mezi 8-18% během prvního měsíce po CABG. V další fázi (tj. zhruba od 2 měsíce do jednoho roku) dochází k hyperplazii hladké svaloviny v intimě žilních štěpů, která vede k okluzi štěpů v dalších 10-15%. V pozdní fázi (tj. zhruba po jednom roce od CABG) dochází u dalších asi 1-4% štěpů k okluzi v důsledku již zmíněné intimální hyperplazie a progresu vlastních aterosklerotických změn. Dále již dochází pouze k progresi aterosklerotických změn a průchodnost žilních bypassů po 10 letech je zhruba 50% [106, 107].

4.2 Předoperační management protidestičkové léčby

4.2.1 Kyselina acetylsalicylová (ASA) před CABG

Efektivita a bezpečnost předoperačního podávání ASA resp. její vysazení byla dlouhou dobu předmětem diskuzí, především mezi kardiochirurgy, kteří neustále vyžadovali vysazení ASA 7-10 dní před elektivním CABG. V literatuře najdeme řadu prací, které hodnotily risk / benefit předoperačního podávání ASA na klinické ukazatele, především riziko pooperačních trombotických komplikací a krvácivých komplikací. Provést zodpovědné zhodnocení celé řady těchto prací není vůbec jednoduché vzhledem k jejich značné heterogenitě. Pravděpodobně nejlepší metaanalýzu provedl *Hastings a spol.* [108], který analyzoval celkem 13 randomizovaných studií (n=2399) s předoperačním podáváním ASA. Závěrem této metanalýzy je, že podávání ASA v průběhu 7 dní před operací redukuje riziko pooperačního IM o 44% (OR 0.56, 95% CI 0.33-0.96; p=0.03), ale neovlivňuje mortalitu (OR 1.16, 95% CI 0.42-3.22; p=0.77). Nicméně předoperační expozice ASA zvyšuje pooperační krevní ztráty (průměrně o 168 ml, 95% CI 39-297ml; p=0.01), dále množství transfuzí (průměrně o 141 ml, 95% CI 55-226; p=0.001) a počet pooperačních revizí (OR 1.85, 95% CI 1.15-2.96; p=0.01). Je třeba poznamenat, že pooperační krevní ztráty byly závislé na dávce ASA. Dávka ASA < 160 mg (dávka běžně užívaná u nás) nevedla k signifikantně vyšším krevním ztrátám oproti skupině bez ASA a protektivní efekt na redukcii pooperačního IM byl zachován. Dále je zajímavé zmínit, že hodnoty sledovaných parametrů (pooperační krvácení, transfuze, revize) se lišily, byť většinou nesignifikantně, podle toho, zda byla studie publikována před nebo po roce 2000. To může pochopitelně souviset s lepší hemoprotektivní strategií včetně peroperačního používání antifibrinolytické terapie. Ta mimochodem ve studii ATACAS, která porovnávala krevní ztráty po podání antifibrinolytika (kyselina tranexamová) u předoperačně podávané ASA, neprokázala signifikantní rozdíl v pooperačním krvácení [109]. Poslední poznámka se

týká vlivu předoperačně podávané ASA na mortalitu. Zmiňovaná metaanalýza randomizovaných studií mortalitní benefit neprokázala. Předchozí analýzy, které zmiňují mortalitní benefit, však vycházely především z nerandomizovaných a observačních studií.

Z dostupných důkazů lze shrnout, že podávání ASA do doby operace signifikantně snižuje riziko peroperačního infarktu myokardu za cenu mírně vyššího rizika pooperačního krvácení, které však lze zvládnout pomocí antifibrinolytické terapie a krevních derivátů.

4.2.2 P2Y₁₂ inhibitory před CABG

Data o účincích P2Y₁₂ inhibitorů na klinické výsledky a pooperační krvácení vycházejí ze studií s DAPT u akutních koronárních syndromů (AKS) a subanalýz pacientů, kteří následně podstoupili CABG. Optimální doba vysazení P2Y₁₂ inhibitorů je závislá především na variabilitě inhibičního účinku, farmakodynamických a farmakokinetických vlastnostech.

Clopidogrel

Data ohledně klinických a krvácivých komplikací nalezneme ve studii CURE, resp. její subanalýzy [110]. Pacienti s AKS léčení clopidogrelem a podstupující za hospitalizace CABG měli nesignifikantně méně kombinovaného end-pointu (úmrť, IM a CMP) *před* CABG než kontrolní skupina (2.9% vs. 4.7%, RR 0.56, 95% CI 0.29-1.08). Pro doplnění, skupina podstupující CABG později měla podobně nesignifikantní trend k nižšímu MACE. Krvácivé komplikace byly rozděleny podle délky vysazení clopidogrelu před CABG. Pacienti, kteří měli vysazen clopidogrel > 5 dní měli nesignifikantně méně život ohrožujících a velkých krvácení (RR 0.83, 95% CI 0.46-1.48). Pacienti s délkou vysazení ≤ 5 dní měli více život ohrožujících a velkých krvácení (RR 1.53, 95% CI 0.97-2.4), ale rozdíl byl opět nesignifikantní. Autoři

poznávají, že teoreticky určitým dílem k vyšším krvácivým komplikacím mohla přispět i ASA, bohužel však nejsou dostupná data, kdy přesně byla ASA vysazována, zda současně s clopidogrelem či později.

Recentní data ze švédského registru uvádějí vyšší incidenci velkých krvácivých komplikací (BARC typ 4) při vysazení clopidogrelu mezi 70-120 hod v porovnání s > 120 hod (OR 1.71, 95% CI 1.04-2.79; p=0.033). Rovněž vysazení clopidogrelu 0-72 hod před CABG zvyšuje incidenci velkého krvácení oproti 72-120 hod (OR 1.67, 95%CI 1.02-2.73; p=0.042) a > 120 hod (OR 2.85, 95% CI 1.98-4.10; p<0.0001) [111].

Prasugrel

Pro prasugrel máme data ze subanalýzy studie TRITON-TIMI 38 [112]. Pacienti s AKS byli léčeni ASA a clopidogrelem nebo prasugrelem. Celkem 346 pacientů následně podstoupilo CABG. Z toho více jak 80% z obou skupin v elektivním termínu (> 90 dní). Signifikantně vyšší krevní ztráty za 12 hodin po výkonu byly pozorovány ve skupině s prasugrelem než clopidogrelem (655±580 ml vs. 503±378ml; p=0.05), nicméně bez významného rozdílu v podání krevních transfúzí. Subanalýza pouze zmiňuje, že nebyl signifikantní rozdíl mezi skupinami v pooperačním krvácení podle doby vysazení studijní medikace. Dále udává pouze nesignifikantní trend k vyššímu počtu pooperačních revizí u prasugrelu. Celková mortalita 30. den po CABG byla signifikantně nižší ve skupině s prasugrelem (OR 0.26, 95% CI 0.08-0.85; p=0.025). Následná analýza autorů studie zabývající se nutností podání krevních derivátů po CABG, udává, že ve skupině s prasugrelem bylo podáno významně více destičkových transfúzí [113]. Na základě předchozích prací je doporučovaná doba vysazení prasugrelu 7 dní pro jeho prodloužený inhibiční účinek [114].

Ticagrelor

Pro ticagrelor máme data ze subanalýzy studie PLATO [115]. Pacienti s AKS byli léčeni ASA a clopidogrelem nebo ticagrelorem. Analýza studie ukázala, že mezi pacienty s AKS léčenými ticagrelorem, kteří podstoupili CABG (n=1899, 10.2%) a měli vysazený ticagrelor < 7 dní před operací došlo k signifikantní redukci celkové (HR 0.49, 95% CI 0.32-0.77, p<0.01) a kardiovaskulární mortality (HR 0.52, 95% CI 0.32-0.85, p<0.01) za 12 měsíců. Ticagrelor nezvyšoval signifikantně jakýkoli typ krvácení (major, CABG-related, aj.) oproti clopidogrelu, ani při různé době jeho vysazení před CABG (7.4% vs. 7.9%, p=N.S.). Za zmínku stojí informace, že ve vstupních pokynech ke studii PLATO bylo doporučováno vysazení ticagreloru 24-72 hodin před CABG !

Dlouhou dobu bylo na základě prvních farmakokinetických a klinických dat pacientů s ICHS doporučováno vysazení ticagreloru 5 dní před CABG [114, 116].

Nicméně na základě recentních dat ze studií s CABG pacienty na duální terapii dochází ke změně těchto doporučení. Recentní data z již dříve citovaného švédského registru dokládají, že není signifikantní rozdíl ve velkých krvácivých komplikacích při vysazením ticagreloru mezi 72-120 hod a > 120 hod před CABG (OR 0.93, 95% CI 0.53-1.64; p=0.8) [111]. Další data pocházejí z prospektivní multicentrické studie z 15 evropských kardiochirurgických center a ukazují, že vysazení ticagreloru alespoň 2 dny před CABG nezvyšuje pooperační krvácení oproti samotné ASA, nicméně je spojeno s četnějším podáním destičkových transfúzí [117].

Shrnutí předoperačního podávání P2Y₁₂ inhibitorů:

- 1) současná data pochází pouze od skupiny pacientů s AKS
- 2) je zcela zřejmý pozitivní efekt na přežití pacientů s AKS podstupujících CABG u nové

generace P2Y₁₂ inhibitorů – prasugrelu a ticagreloru oproti clopidogrelu

- 3) současná doporučení pro předoperační vysazení P2Y₁₂ inhibitorů:
 - a) clopidogrel alespoň 5 dní - máme evidenci pro toto doporučení
 - b) prasugrel 7 dní - doporučení vychází pouze z farmakokinetických a farmakodynamických studií
 - c) ticagrelor 3 dny - oficiální doporučení ESC, nicméně pro ticagrelor máme již data podporující zkrácení této doby na 2 dny

4.2.3 „Bridging“ terapie před CABG

Překlenutí doby mezi vysazením P2Y₁₂ inhibitorů a CABG pomocí krátce působících protidestičkových preparátů („bridging“ therapy) umožňuje nejen zabránit ischemickým komplikacím před operací, ale také snížit riziko pooperačního krvácení. U pacientů s AKS a implantovaným stentem byly zkoumány GPIIb/IIIa inhibitory. Tirofiban byl podáván pacientům s AKS, kteří museli podstoupit velký chirurgickým zákrok nebo oční operaci. Clopidogrel byl vysazen 5 dní před výkonem, za 24 hodin byl nasazen i.v. tirofiban a ukončen 4 hodiny před výkonem. Tato strategie zabránila předoperačním ischemickým komplikacím a nezvýšila riziko pooperačního krvácení [118].

V této indikaci byl také zkoumán zatím jediný intravenózní P2Y₁₂ inhibitor – *cangrelor*. Studie BRIDGE porovnávala *cangrelor* oproti placebo u pacientů s recentně implantovaným stentem. Podávání *cangreloru* bylo zahájeno po vysazení p.o. protidestičkových preparátů (clopidogrelu, prasugrelu, ticlopidinu), byl podáván po dobu minimálně 48 hodin a následně vysazen 1-6 hodin před CABG. *Cangrelor* vedl k signifikantně vyšší inhibici destiček před

výkonem a přitom nezvyšoval riziko pooperačního krvácení (RR 1.1, 95% CI 0.5-2.5; $p=0.763$). Před CABG nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl ve velkém krvácení, ačkoli menších krvácení bylo nevýznamně více ve skupině s cangrelorem [119].

4.3 Pooperační management protidestičkové léčby

4.3.1 Kyselina acetylsalicylová (ASA) po CABG

Časná léčba ASA po CABG má jasně prokázaný příznivý efekt nejen na redukcii ischemických pooperačních komplikací, ale hlavně na redukcii celkové mortality. Na velké prospektivní studii prokázal *Mangano a spol.* [120], že podání ASA do 48 h pacientům po CABG ($n=5065$) vede k signifikantní redukcii mortality (1.3% vs. 4.0%, $p<0.001$) v porovnání s podáním aspirinu po této době. Dále prokázal signifikantní redukcii pooperačního infarktu myokardu o 48% (2.8% vs. 5.4%, $p<0.001$), cévní mozkové příhody o 50% (1.3% vs. 2.6%, $p=0.01$), renálního selhání o 74% (0.9 vs. 3.4%, $p<0.001$) a střevní ischemie o 62% (0.3 vs. 0.8, $p=0.01$).

Podobně příznivé jsou i výsledky podání ASA versus placebo na průchodnost bypassů. Z analýz starších angiografických studií je zřejmé až 5-ti násobné snížení počtu okluzí bypassů při časném podání ASA v porovnání s placebem. Maximum této redukce je dosaženo časně po operaci (ve fázi rizika trombotické okluze jako příčiny selhání bypassů) a dále se v čase již tento efekt pouze snižuje [121]. *Goldman a spol.* prokázal angiografickým vyšetřením časně po CABG (9. den) signifikantní redukcii počtu okluzí žilních bypassů u pacientů léčených ASA vs. placebem (6.5% vs. 14.8%, $p=0.008$), podobně trval tento trend také po 1. roce (13.2% vs.

22.6%, $p < 0.05$), ale po 3 letech od CABG již nebyl významný rozdíl v počtu okluzí žilních bypassů u pacientů nadále užívající nebo neužívající ASA (4.8% vs. 4.2%, $p = 0.757$) [122-124].

Kdy zahájit podávání ASA po CABG?

Otázka přesného načasování podání ASA po CABG není přesně zodpovězena, ale z dostupných srovnávacích prací vyplývá, že maximálního benefitu na zlepšení průchodnosti žilních bypassů je dosaženo při podání aspirinu mezi 6 – 48 hod po CABG [125-127].

Fremes et al. v rozsáhlé metaanalýze 12 studií prokázal, že maximálního benefitu je dosaženo při podání aspirinu do 6 hodin po CABG [128]. Závěry těchto prací se promítají do doporučení odborných společností [114]. V guidelines EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) je doporučeno podání aspirinu během prvních 24 hodin, optimálně za 6 hodin po operaci [129].

Jakou dávku ASA podat po CABG?

Vhodná dávka ASA k účinné prevenci trombotických komplikací po CABG nebyla také zcela přesně stanovena. Neexistují srovnávací klinické studie, které by přímo porovnávaly nízkou (cca 75-160mg), střední (cca 300-325mg) a vysokou dávku (cca 500-1500mg) ASA ve vztahu k trombotickým okluzím po CABG. Podle meta-analýzy vypracované skupinou Antiplatelet Trialists' Colaboration nebyl shledán signifikantní rozdíl v počtu okluzí bypassů mezi nízkou a vysokou dávkou aspirinu [121]. *Lim a spol.* ve své metaanalýze uvádějí, že střední dávka (300-325mg) může být pravděpodobně více efektivní než nízká dávka (75-160mg) v redukci okluze žilních štěpů po jednom roce od operace [130].

Není tedy přesvědčivý důkaz, že antitrombotický efekt ASA po CABG je závislý na jeho dávce, nicméně je zcela jasný vztah mezi dávkou a nežádoucími účinky aspirinu [131]. V současné době je tedy doporučováno podávání nejnižší účinné dávky ASA, tj. 75-160mg [114].

Lze tedy shrnout, že období časně po operaci CABG je spojeno s formováním murálních trombů (začíná již během několika hodin po operaci) a procesem hojení endoteliálních disrupcí (začíná během 2-3 dnů po operaci) v místech revaskularizace. Účinná protideštičková terapie pomocí ASA právě v tomto časovém okně vede zcela nepochybně k redukci počtu okluzí hlavně žilních bypassů a následně k příznivému klinickému výsledku operace.

4.3.1.1 „Aspirinová“ rezistence (ASA-R) po CABG

Přestože má ASA jasně prokázaný příznivý efekt na průchodnost žilních bypassů a na klinické pooperační výsledky, zůstává i nadále problémem časná trombotická okluze bypassů. Pomineme-li anatomické a technické důvody přispívající k časně okluzi, zůstává stále signifikantní počet selhání žilních bypassů i přes doporučenou adekvátní terapii ASA. V minulých letech se v kardiochirurgické literatuře objevovaly práce, které popisovaly nedostatečný inhibiční efekt aspirinu v časném pooperačním období. Pro tento nedostatečný inhibiční efekt ASA se začal používat termín *aspirinová rezistence* [132-135].

4.3.1.2 Patogeneze a diagnostika ASA-R po CABG

Četnost výskytu aspirinové rezistence (ASA-R) se pohybuje ve velmi širokém rozmezí v závislosti na metodě měření, na pooperační době měření, na zvolené hranici pro ASA-R dané

laboratorní metody, na operační technice (použití mimotělního oběhu, on-pump vs. off-pump) atd. Zmiňované rozmezí prevalence se v prvních pracech pohybovalo mezi 10-90% [107]. V pozdějších pracech bylo toto číslo většinou nižší vzhledem k přesnějším laboratorním metodám, ale opět závislé na době měření od operace. V jedné z prvních větších prací (ale pouze u off-pump operací) zaznamenal *Poston a spol.* [133] prevalenci ASA-R první pooperační den u 10% pacientů, 3. pooperační den u 30% pacientů a za 1 měsíc od operace pouze u 2% pacientů. *Sanioglu a spol.* [135] zaznamenal u pacientů operovaných s použitím mimotělního oběhu (on-pump) výskyt ASA-R u 60% pacientů 5. pooperační den. Z recentních velkých prací uvádí *Mannacio a spol.* [136] výskyt ASA-R 2., 3. a 5. pooperační den ve 88,6%, 60% a 32,6%. Z analýzy dostupných prací vyplývá, že prevalence ASA-R klesá s dobou od operace. To podporuje hypotézu, že ASA-R po CABG je pravděpodobně přechodný fenomén, vzniklý v souvislosti se samotným operačním výkonem.

ASA-R časně po CABG má vzhledem ke svému charakteru pravděpodobně zcela odlišnou patogenezi než „pravá“ ASA rezistence, známá u kardiologických pacientů, kteří neodpovídají na léčbu aspirinem z důvodů genetických polymorfismů či přidružených chorob (diabetes, hypercholesterolemie, atd.). ASA rezistence po CABG má pravděpodobně *získaný* a *přechodný* charakter související s vlastním operačním výkonem a stavem po něm následujícím.

Mechanismů, které mohou vést ke snížení účinku ASA v časně fázi po CABG je pravděpodobně celá řada:

- 1) *Snížení biologické dostupnosti.* Ovlivnění střevní absorpce ASA časně po CABG, užití enteric-coated tablet nebo ovlivnění účinku ASA konkomitantní medikací může snižovat jeho účinnost. Nesteroidní analgetika, jako např. ibuprofen nebo léky jako metamizol (oba hojně

používané v léčbě pooperační bolesti v kardiochirurgii) mohou díky přechodné vazbě na destičkovou COX-1 snižovat inhibiční efekt ASA [71, 107].

2) *Ovlivnění funkce destiček a jejich interakce.* Samotná operace CABG a mimotělní oběh způsobuje pokles a dysfunkci krevních destiček. V prvních pooperačních dnech dochází k masivní regeneraci destičet (platelet turn-over), která s sebou přináší řadu dějů, jež mohou vést v konečném důsledku k výrazně potlačení účinku ASA [132, 137]. Tvorbou nových destiček dochází ke zvýšení tvorby nové COX-1, která umožňuje další tvorbu tromboxanu A₂ a může tedy přispívat k překonání inhibičního efektu ASA. Tvorba nových destiček zvyšuje také tvorbu COX-2, která může také zvyšovat tvorbu tromboxanu (její vyblokování selektivními inhibitory však překvapivě nevede k potlačení syntézy tromboxanu) [138]. Podobně také interakce destiček s monocyty a endoteliálními buňkami a jejich vlastní produkce tromboxanu A₂ může obcházet cestu přes blokaci COX-1. Zvýšená produkce trombinu jako důsledek popisovaného hyperkoagulačního stavu po CABG může také pooperačně ovlivňovat funkci destiček [139]. Podobně také nelze opomenout zřejmě nemalý vliv heparinu na časnou dysfunkci destiček [140]. Všechny tyto uvedené mechanismy mohou různou měrou přispívat ke snížení antiagregační účinnosti ASA v časném pooperačním období.

K diagnostice ASA-R po CABG se používají shodné metody měření jako u kardiologických pacientů a většinou se přejímají také jejich normální hodnoty. Za „zlatý standard“ v metodice měření účinnosti aspirinu na inhibici agregace destiček je v současnosti považována optická agregometrie (LTA, light transmission aggregometry). Metoda je založená na měření změny optické hustoty při agregaci destiček po přidání induktoru. Vzhledem k již zmiňovanému mechanismu účinku aspirinu je použití kyseliny arachidonové jako induktoru agregace nejlepší volbou. Za v současnosti nejpřesnější a nejspecifičtější metodu měření účinnosti aspirinu je považováno měření sérové koncentrace tromboxanu B₂ (TXB₂), jako metabolitu syntézy TXA₂. Tato excelentní metoda je však drahá a technicky velmi náročná.

Dále existuje celá řada laboratorních metod používaných k měření účinnosti léčby aspirinem, jak již bylo zmiňováno v předchozí kapitole o monitorování protideštičkové léčby (např. močový 11-dehydro-tromboxan B2, VerifyNow[®], Multiplate[®], atd.). Incidence ASA-R je tedy také velmi závislá na metodě měření.

4.3.1.3 Klinický význam a možnosti ovlivnění ASA-R po CABG

Souvislost aspirinové rezistence se zvýšeným rizikem trombotických komplikací je v kardiologii jasně prokázána [67]. Pacienti s biochemicky prokázanou aspirinovou rezistencí mají zhruba čtyřnásobně vyšší riziko fatálních i nefatálních kardiovaskulárních příhod. Podobně i u pacientů po CABG nalezneme práce, které prokazují zvýšené riziko trombotické okluze žilních bypassů u pacientů s prokázanou rezistencí k aspirinu časně po CABG [133, 134, 141]. V jedné z prvních prací prokázal *Poston a spol.* [133], že u pacientů s časnou trombózou žilního bypassu do 30. dne po operaci byla téměř u poloviny z nich (45% vs. 20%, $p < 0.05$) zaznamenána rezistence k aspirinu v časném pooperačním období. Aspirinová rezistence 1. pooperační den byla v této práci stanovena jako nezávislý prediktor trombózy žilního bypassu (OR 2.59, $p < 0.025$). *Gluckman a spol.* [142] popisuje vyšší incidenci uzávěru žilních štěpů po 6 měsících (hodnocené CT angiografií) na souboru 229 pacientů, u kterých byla zaznamenána vyšší hladinu 11-dehydro TxB2 v moči (OR 2.59; $p = 0.015$) a hyperreaktivita krevních destiček měřená pomocí PFA-100 (OR 2.85; $p = 0.006$). Podobně *Mannacio a spol.* [136] popisuje ve studii CRYSSA (Coronary Artery Bypass Occlusion after Off-pump Procedure) významnou korelaci mezi okluzí štěpů po 12 měsících a rezistencí na protideštičkové léky (RR 3.6; $p < 0.001$).

V této souvislosti je třeba poznamenat fakt, že řada uzávěrů především žilních štěpů probíhá zcela asymptoticky bez klinického korelátu.

Jednou z možností ovlivnění ASA-R po CABG bylo použití standardní ASA, ale v jiném modifikovaném režimu podávání. Podávání ASA v několika denních dávkách s cílem poskytnout dysfunkčním destičkám více času pro kontakt s aspirinem v séru (T_{1/2} aspirinu je 15-20 min) nevedlo k žádnému benefitu oproti jedné denní dávce [107]. Mnohem zajímavější variantou byla snaha o intravenózní podání aspirinu. V práci *Bacha a spol.* [143] bylo podáváno 42 pacientům po CABG denně 100mg ASA p.o. a mezi 6-8 dnem byla jedna perorální dávka nahrazena intravenózním bolusem 300 mg ASA. Intravenózní podání ASA vedlo k signifikantní redukci agregace destiček za 1h a 24 h po podání. Podobný výsledek byl zaznamenán i u pacientů s laboratorně prokázanou ASA-R.

Další možností a pravděpodobně přijatelnější variantou je podání jiných antiagregačních preparátů (např. clopidogrelu) buď samotných nebo v kombinaci s ASA (duální terapie) podobně jako u kardiálních pacientů.

Shrnutí poznatků o aspirinové rezistenci po CABG

Dle současných omezených literárních údajů lze problematiku aspirinové rezistence časně po CABG shrnout do následujících bodů:

- 1) Aspirinová rezistence je fenomén vyskytující se v časné pooperační době po CABG. Jedná se z velké části o přechodný stav, který není identický (alespoň v časné fázi) s pravou aspirinovou rezistencí popisovanou u kardiologických pacientů. Vzhledem k tomuto charakteru je vhodnější použít termín *získaná aspirinová insuficience*.
- 2) Dosud není znám její přesný popis a skutečná prevalence. To souvisí především s nejednotností diagnostických metod a doby jejího měření.

- 3) Existuje pravděpodobně souvislost mezi časnou aspirinovou insuficiencí a rizikem selhání žilních štěpů. Jasná data o souvislosti laboratorně prokázané aspirinové insuficience v časně pooperační době a horšími klinickými výsledky těchto pacientů zatím chybějí.
- 4) Možnosti případného ovlivnění časně aspirinové insuficience po CABG jsou omezené a kromě modifikované strategie podávání aspirinu přichází v úvahu kombinace protidestičkových preparátů (DAPT).

Nedostatečná účinnost aspirinu (získaná aspirinová insuficience) v časném pooperačním období u pacientů po aortokoronárním bypassu představuje reálný problém s dosud nejasnými klinickými důsledky. Na jeho objasnění a zhodnocení vlivu na pooperační klinické výsledky je potřeba dalších studií.

4.3.2 P2Y₁₂ inhibitory po CABG

K ovlivnění ASA-R po CABG se logicky nabízí jeho kombinace s jinými protideštičkovými preparáty (duální protideštičková terapie, DAPT). Existuje několik randomizovaných studií srovnávajících efekt DAPT oproti samotné ASA a několik metaanalýz jak randomizovaných, tak observačních studií. V přehledu zmiňují nejdůležitější z nich.

Ve studii CASCADE srovnával *Kulik a spol.* [144] ASA+clopidogrel oproti samotné ASA u 113 pacientů převážně po on-pump CABG. V žádném z primárních (hodnocení intimální hyperplazie žilních bypassů pomocí intravaskulárního ultrazvuku) ani sekundárních (průchodnost bypassů, nežádoucí kardiovaskulární události) end-pointů však nenalezl po jednom roce signifikantní rozdíl oproti samotné ASA. Podobně *Sun a spol.* [145] ve studii PAPA CABG (Preoperative Aspirin and Postoperative Antiplatelets in Coronary artery Bypass Grafting) neprokázal signifikantní rozdíl mezi skupinami v uzávěru žilních štěpů po 1 měsíci. *Gasparovič a spol.* [146] podával duální léčbu s clopidogrelem pouze těm pacientům po CABG, u kterých prokázal předchozím agregometrickým vyšetřením aspirinovou rezistenci. DAPT však u této subpopulace pacientů nevedla k signifikantní redukci kombinovaného endpointu (celková mortalita, IM, CMP, rehospitalizace) po 6 měsících (RR 0.61, 95% CI 0.25-1.51; p=0.33). Naopak *Gao a spol.* [147] prokázal u 224 pacientů pomocí CT angiografie po 3 měsících signifikantní zlepšení průchodnosti žilních štěpů ve skupině ASA + clopidogrel oproti samotné ASA (91.6% vs. 85.7%; p=0.043). Podobně *Mannacio a spol.* [136] ve studii CRYSSA (Prevention of Coronary artery bypaSS occlusion After off-pump procedures) prokázal u 300 pacientů signifikantí zlepšení průchodnosti žilních štěpů po off-pump CABG ve skupině ASA s clopidogrelem oproti samotné ASA po 1 roce (92.6% vs. 86.9%; p=0.04).

Z předchozích randomizovaných studií a dalších převážně observačních bylo dosud publikováno několik metaanalýz, které porovnávají SAPT (ASA) a DAPT (nejčastěji

ASA+clopidogrel). V první metaanalýze, kterou vypracoval *Deo a spol.* [148], prokázal na souboru 25 728 pacientů z výše uvedených randomizovaných a řady observačních prací, že kombinace ASA a clopidogrelu vede k signifikantní redukci uzávěru žilních štěpů (RR 0.59, 95% CI 0.43-0.82; p=0.02), především v podskupině off-pump pacientů. Kromě toho, duální léčba signifikantně snižovala nemocniční nebo 30-denní mortalitu (0.8% vs. 1.9; p< 0.0001). Byl však zaznamenán trend k vyšším krvácivým komplikacím při duální léčbě (RR 1.17, 95% CI 1.0-1.37;p=0.05). Druhá metaanalýza zahrnující pouze randomizované studie (n=958) , kterou publikoval *Nocerino a spol.* [149], opět uvádí při kombinaci aspirinu a clopidogrelu signifikantní redukci uzávěru žilních štěpů (RR 0.58, 95% CI 0.42-0.83;p=0.003). Na uzávěr arteriálních štěpů neměla duální protidestičková léčba signifikantní vliv (RR 0.85, 95% CI 0.39-1.85; p=0.84). Nesignifikantní byl také rozdíl v krvácivých komplikacích (5.8% vs. 6.3%; p=0.85) . Tato meta-analýza bohužel nehodnotila klinické výsledky. Následovala metaanalýza od *Verma a spol.* [150], která jako první analyzovala randomizované studie zahrnující jak pacienty podstupující *elektivní* CABG (n=986), tak pacienty s akutním koronárním syndromem, u kterých byl následně proveden *akutní* CABG (n=3901). Navíc zahrnovala také kombinaci ASA s novějšími P2Y₁₂ inhibitory (ticagrelor, prasugrel). Z analýzy vyplývá, že kombinace ASA+clopidogrel neovlivňuje celkovou mortalitu oproti samotnému aspirinu ani u elektivních (RR 0.56, 95% CI 0.18-1.67; p=0.29) ani u akutních CABG (RR 1.18, 95% CI 0.83-1.66; p=0.36). Na druhou stranu kombinace ASA+ticagrelor nebo prasugrel vs. ASA+clopidogrel u pacientů po AKS podstupujících CABG snižuje celkovou mortalitu (RR 0.49, 95% CI 0.33-0.71; p=0.0002). Je třeba zdůraznit, že výsledky u pacientů s AKS jsou založeny na subanalýzách studií, kde DAPT byla zahájena již před CABG. Riziko velkých krvácivých komplikací v souvislosti s CABG bylo signifikantně zvýšené u prasugrelu, ale ne u ticagreloru v porovnání s clopidogrelem.

V roce 2018 se objevily další dvě velké metaanalýzy, každá bohužel s rozdílnými závěry. První metaanalýzu publikoval *Agarwal a spol.* [151], zahrnovala 11 135 pacientů z 8 randomizovaných a 9 observačních studií s průměrnou dobou sledování 23 měsíců. Výsledkem této práce bylo zjištění, že DAPT snižuje celkovou mortalitu (RR 0.67, CI 0.48-0.94, $p=0.013$), kombinovaný end-point (úmrtí, infarkt a CMP) (RR 0.84, CI 0.71-0.99), $p=0.03$) a okluzi žilních štěpů (RR 0.79, CI 0.63-0.98, $p=0.03$). DAPT překvapivě nezvyšovala krvácivé komplikace (RR 1.1, CI 0.94-1.29, $p=0.22$). Na uvedené výsledky neměl vliv typ CABG (on-pump vs. off-pump) ani klinická prezentace (akutní vs. elektivní). Mimo jedné práce zahrnovala tato metaanalýza pouze studie, kde jako DAPT byla použita kombinace ASA+clopidogrel. Druhou metaanalýzou publikovanou v roce 2018 byla práce *Cardosa a spol.* [152]. Práce srovnávala DAPT a SAPT u populace pacientů, kteří podstupují jak urgentní tak elektivní CABG. Metaanalýza obsahovala 22 studií ($n=20\,315$), z nichž 11 bylo randomizovaných. Pouze ve 2 studiích byl součástí DAPT ticagrelor, v ostatních pak clopidogrel. Výsledkem této metaanalýzy bylo zjištění, že DAPT je spojena s nižší KV mortalitou pouze v observačních studiích (OR 0.46, 95% CI 0.26-0.79; $p=0.005$), ale ne v randomizovaných (OR 0.84, 95% CI 0.56-1.26; $p=0.41$). DAPT neměla žádný vliv na celkovou mortalitu ani v jedné ze zmiňovaných skupin, podobně neovlivňovala uvedené klinické ukazatele vzhledem k délce podávání (≥ 6 měsíců ani ≥ 2 roky). Podobně jako v předchozích pracích byla DAPT spojena se signifikantním snížením okluze žilních štěpů v celkové populaci pacientů (OR 0.64; 95% CI 0.50-0.76; $p=0.0008$). DAPT bohužel také zvyšovala riziko velkých krvácivých komplikací jak v randomizovaných studiích (OR 1.37; 95% CI 1.03-1.83; $p=0.03$), tak v celkové populaci (OR 1.31, 95% CI 1.02-1.68; $p=0.03$). Autoři metaanalýzy dále uvádějí, že pro limitovaný počet studií, kde byly vyloučeni pacienti s AKS, nelze provést validní subanalýzu pacientů podstupujících pouze elektivní CABG. I přesto dostupná data potvrzují předchozí závěry ve smyslu zachování benefitu ve snížení okluzí štěpů, ale bohužel žádného vlivu na

kardiovaskulární ukazatele. Tyto závěry nejsou až tak překvapivé, protože jak dokládají již předchozí práce, řada okluzí probíhá asymptomaticky a nebo je spojena s vyšším počtem následných revaskularizací bez zvýšení počtu IM nebo úmrtí [153].

Hlavní limitací všech výše uvedených metaanalýz je velká heterogenita studovaných souborů (typ léku, design studie, typy pacientů, typy CABG, follow-up, atd.).

Při dopisování práce na podzim 2019 byla publikována ještě jedna metaanalýza ohledně DAPT po CABG. *Solo a spol.* [154] publikovala velmi kvalitní metaanalýzu hodnotící vliv DAPT na prevenci uzávěru žilních štěpů. Práce analyzovala 20 randomizovaných studií s celkem 4803 pacienty a jejím závěrem bylo zjištění, že ASA + clopidogrel (OR 0.60, 95% CI 0.42- 0.86) nebo ASA + ticagrelor (0.50, 95% CI 0.31-0.79) signifikantně snižuje počet uzávěrů žilních štěpů oproti samotné monoterapii ASA. Autoři neshledali signifikantní rozdíl v sekundárním endpointu (mortalita a infarkt myokardu) mezi DAPT a monoterapií ASA a ani signifikantní rozdíl v krvácivých komplikacích.

Shrnutí dosavadních poznatků o DAPT po CABG:

Z výše uvedených výsledků můžeme shrnout následující závěry:

1. DAPT s clopidogrelem nebo ticagrelorem zlepšuje průchodnost žilních štěpů, především u off-pump pacientů
2. DAPT s clopidogrelem neovlivňuje průchodnost arteriálních štěpů
3. Nejsou konzistentní data o tom, že by DAPT s clopidogrelem nebo ticagrelorem ovlivňovala celkovou nebo kardiovaskulární mortalitu oproti samotné ASA u pacientů po CABG

4. DAPT s ticagrelorem nebo prasugrelem u pacientů s akutním koronárním syndromem podstupujících CABG snižuje celkovou mortalitu oproti DAPT s clopidogrelem
5. Nejsou konzistentní data o tom, zda DAPT zvyšují velké krvácivé komplikace po CABG
6. Doba zahájení DAPT po CABG je nejasná, doporučuje se u pacientů bez implantace stentů zahájit podávání 24-96 hod po operaci.

Pouze pro úplnost předchozího přehledu bych ještě zmínil jednu práci publikovanou v roce 2019. Podobně jako u „kardiologických“ pacientů byla i u podskupiny CABG pacientů testována duální antitrombotická terapie (DAT), tj. ASA v kombinaci s NOAC. Jednalo se o podstudii studie COMPASS, která testovala kombinaci ASA s dvěma dávkami rivaroxabanu (2.5 mg nebo 5 mg dvakrát denně). Výsledkem této podstudie COMPASS – CABG bylo zjištění, že tato kombinace duální antitrombotické léčby nevede k redukci uzávěru žilních štěpů po 1 roce [155]. Nicméně kombinace ASA + rivaroxaban v dávce 2.5 mg dvakrát denně vedla k podobné signifikantní redukci velkých kardiovaskulárních komplikací podobně jako v hlavní studii COMPASS [31].

4.4 Výsledky vlastní práce v daném tématu

Na téma ASA insuficience a nedostatečné inhibice krevních destiček po CABG jsme jako jedni z prvních publikovali několik prací. K nejvýznamnějším patří prospektivní randomizovaná studie PRAGUE 11-CABARET (*Platelet activity and aspirin efficacy after off-pump compared with on-pump coronary artery bypass surgery: results from the prospective randomized trial PRAGUE 11 - Coronary Artery Bypass And REactivity of Thrombocytes (CABARET)*). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136(4):1054-60). Jejím cílem bylo jednak zhodnotit časnou a pozdní aktivitu krevních destiček u pacientů operovaných s a bez použití mimotělního oběhu (on-pump vs. off-pump) a dále porovnat účinnost aspirinu na inhibici krevních destiček u výše uvedených pacientů. Do studie bylo celkem randomizováno 80 pacientů (40 on-pump a 40 off-pump). Vstupními kritérii byla jednak indikace k elektivnímu CABG a dále vysazení aspirinu a všech antikoagulancií minimálně 7 dní před operací, což byla tehdy obvyklá praxe. Operace probíhaly dle standardního operačního a anesteziologického protokolu. ASA byla podávána podle protokolu studie v tehdy zvyklé dávce 200mg za 12 hod od operace a v dalších pěti pooperačních dnech nebylo podle protokolu doporučeno podání léků ovlivňujících antiagregační účinek aspirinu (např. NSAID, LMWH, atd.). Krevní vzorky byly odebírány předoperačně, ihned po operaci, 1., 2., 5. a 30. pooperační den. Aktivita krevních destiček byla měřena cytometricky pomocí změn exprese povrchového antigenu CD62P (P-selektin) a účinnost ASA byla hodnocena pomocí optické agregometrie (LTA) po indukci kyselinou arachidonovou (AA). Výsledkem práce bylo zjištění, že u off-pump pacientů byla exprese P-selektinu signifikantně vyšší 2. pooperační den v porovnání s předoperační hodnotou a zůstávala signifikantně vyšší 2. a 5. den v porovnání s on-pump skupinou. Agregabilita krevních destiček zaznamenala ihned po operaci výrazné signifikantní snížení oproti předoperačním hodnotám a signifikantně vyšší u

on-pump skupiny v porovnání s off-pump. Dále následoval postupný vzestup agregability krevních destiček, který dosáhl maxima 2. pooperační den a tentokrát více u off-pump skupiny pacientů. V dalších měřeních pak postupně agregabilita destiček klesala, strměji u off-pump skupiny. Teprve 5. pooperační den bylo dosaženo zhruba hodnot odpovídajících efektivní inhibici AA indukované agregace aspirinem (20% a méně). Časný pokles agregability destiček vyjádřený u obou skupin je způsoben jednak heparinem a dále mimotělním oběhem (u on-pump skupiny). Následné zvýšení agregability 2. pooperační den zaznamenané i přes podání již dvou dávek ASA je způsobeno pravděpodobně postupnou obnovou funkce destiček, ale ještě nedostatečným inhibičním efektem ASA. Vyšší agregabilita destiček u off-pump skupiny souvisí pravděpodobně s jejich menší dysfunkcí vzhledem k absenci mimotělního oběhu. O stavu destičkových funkcí mezi 2. a 5. dnem nemáme bohužel data. K laboratorně účinné inhibici agregace destiček dochází v naší práci 5. den, nesignifikantně více u off-pump skupiny pacientů. Domníváme se, že právě méně dysfunkční destičky u off-pump skupiny jsou v další pooperační době citlivější k nastupujícímu inhibičnímu účinku ASA. Zjištěná zvýšená aktivita destiček po off-pump operacích pravděpodobně odráží normální stav hemostázy po rozsáhlém operačním výkonu. Naopak jejich snížená aktivita u on-pump operací je způsobena pravděpodobně dysfunkční hemostázou související především s použitím mimotělního oběhu.

Studie PRAGUE 11-CABARET byla první prospektivní randomizovanou studií, která prokázala signifikantně vyšší aktivitu krevních destiček u off-pump operací v porovnání s on-pump a dále upozornila na problém, kterým je nedostatečný inhibiční efekt ASA v časně pooperační době u pacientů po CABG (pravděpodobně různě vyjádřený u off-pump a on-pump pacientů).

Na téma aspirinové insuficience jsme následně publikovali další práci (*Aspirin is insufficient in inhibition of platelet aggregation and thromboxane formation early after coronary artery bypass surgery*. *J Thromb Thrombolysis* 2009;27(4):394-399), která vedle hodnocení efektu ASA pomocí inhibice agregace destiček měřené optickou agregometrií, hodnotila efekt ASA na inhibici tvorby tromboxanu, který byl měřen pomocí jeho metabolitu 11-dehydro-tromboxanu B₂ (11-dehydroTxB₂) v moči. Tento metabolit popisuje účinnost inhibice syntézy tromboxanu aspirinem a je prokázán, že jeho zvýšené hodnoty predikují zvýšené kardiovaskulární riziko. Studie zahrnovala celkem 40 pacientů (20 on-pump a 20 off-pump) měla obdobný design a protokol jako předchozí práce. Vzorky krve a moči byly odebírány předoperačně, 1., 2. a 5. pooperační den. Výsledkem měření optickou agregometrií byl obdobný charakter křivky pro agregabilitu destiček jako v předchozí práci s maximem vzestupu 2. pooperační den. Hodnoty močového 11-dehydro TxB₂ zaznamenaly pozvolný, ale setrvalý pokles v časném pooperačním období a signifikantního rozdílu oproti předoperačním hodnotách bylo dosaženo teprve 5. pooperační den. Lze se tedy domnívat, že pokud podle předchozích prací je k efektivní inhibici destiček potřeba vyblokovat syntézu tromboxanu na méně než 10%, tak hodnoty naměřené časně po operaci indikují jeho nedostatečnou inhibici. Je však třeba zdůraznit, že není plně lineární vztah mezi sérovým TxB₂ a jeho močovým metabolitem a že část močového 11-dehydroTxB₂ může být produkována ze zdrojů mimo krevní destičky, např. při zánětu či hojení, což jsou procesy přítomné v časně fázi po CABG. Nicméně i výsledek této práce přispěl do diskuze o nedostatečné účinnosti ASA časně po CABG.

V další práci o pooperační ASA insuficienci (*Evaluation of aspirin's effect on platelet function early after coronary artery bypass grafting*. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 2012;26(4):575-580) jsme hodnotili u 30 elektivních pacientů po on-pump operaci změny

přímo sérového tromboxanu B₂ (TxB₂) a agregabilitu krevních destiček hodnotili pomocí impedanční agregometrie (MULTIPLATE analyzátor, ASPI test). Jednalo se vůbec o první práci, která takto metodicky den po dni zhodnotila změny sérového TxB₂ a vůbec první práci, která popsala použitelnost point-of-care přístroje využívající impedanční agregometrii pomocí MULTIPLATE analyzátoru v hodnocení pooperační ASA insuficience po CABG. Výsledkem naší práce bylo zjištění, že již od 1. pooperačního dne dochází k signifikantnímu snížení hodnot TxB₂, nicméně efektivní inhibice sérového TxB₂ (> 90% počáteční hodnoty) bylo opět dosaženo až 5. pooperačního dne a to pouze u poloviny pacientů. Při impedanční agregometrii byl používán standardní ASPI test pro zjišťování účinnosti inhibice agregace pomocí ASA a převzaty jeho hodnoty doporučené u kardiologických pacientů. Dle této metodiky pak bylo účinné inhibice agregace dosaženo také opět až 5. pooperačního dne a pouze u třetiny pacientů.

Po výsledcích předchozích prací jsem připravil a následně s kolegy zahájil studii CABARET-2, která vycházela z hypotézy, že plasmatický poločas aspirinu je po perorálním podání asi 20 minut a že většina destiček je právě ve velmi časném pooperačním období dysfunkčních (viz výše) a že tedy za tuto velmi krátkou dobu patrně nedojde k úplné inhibici tvorby tromboxanu. Pokud bychom však aspirin podali v intravenózní infuzi obejdeme jednak problém zhoršené intestinální absorpce časně po operaci a jednak poskytneme dysfunkčním, ale také novým krevním destičkám (viz platelet turnover výše), delší čas k dosažení kompletní inhibice tvorby tromboxanu a následně zlepšíme inhibici agregace destiček. Studijní skupina pacientů po elektivním CABG dostávala po dobu prvních 3 pooperačních dnů denně 200 mg ASA ve 4-hodinové intravenózní infuzi a dále již standardně perorálně. Kontrolní skupině byl podávána ASA standardně perorálně. Tato slibná práce zůstala bohužel nedokončená, protože jsem v průběhu studie ukončil svůj pracovní poměr na kardiochirurgickém oddělení Nemocnice na Homolce.

V této části bych zmínil ještě další dvě práce, které se týkaly aktivity krevních destiček u operací aortokoronárních bypassů a kde jsem byl jejich prvním spoluautorem. Cílem první práce (*The comparison of platelet activity between patients with patent vs. occluded coronary artery bypass grafts*. *Thromb Res* 2007;120(4):523-529) bylo porovnat inhibiční efekt aspirinu a aktivitu krevních destiček u pacientů s průchodnými a uzavřenými aortokoronárními bypassy. Do studie bylo vybráno 255 pacientů po CABG ze studie PRAGUE-4 (on-pump vs. off-pump operační technika u elektivních CABG), u kterých bylo provedena kontrolní koronarografie po 1 roce. Z těchto pacientů bylo vybráno 40 pacientů s nejhorší průchodností aortokoronárních štěpů (celkem našito 109 štěpů, průchodnost 37% v jednom roce) a 40 kontrolních pacientů se všemi průchodnými štěpy (celkem našito 97 štěpů, průchodnost 100% v jednom roce). Těmto 80 pacientům byla změřena aktivita krevních destiček pomocí průtokové cytometrie (membránová exprese P-selektinu a CD41 antigenu) a vyšetřena agregace destiček pomocí optické agregometrie (LTA). Výsledkem této práce bylo zjištění, že mezi oběma skupinami nebyl shledán rozdíl v aktivitě krevních destiček ani v agregabilitě. Nižší průchodnost aortokoronárních štěpů nebyla v naší studii asociována s vyšší aktivitou destiček ani s nižším inhibičním efektem ASA v jednom roce po operaci. Ve světle dalších prací lze shrnout, že v této pozdní fázi po CABG (1. rok) již aktivita krevních destiček a efekt protideštičkové ASA terapie nehraje hlavní roli v průchodnosti štěpů, na rozdíl od časných fází po operaci.

Druhá práce (*Higher platelet activity is present in patients with restenosis after percutaneous coronary intervention compared with patients with an occlusion of coronary artery bypass graft*. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19(8):807-812) porovnávala aktivitu krevních destiček mezi pacienty s uzávěrem aortokoronárních bypassů a mezi pacienty s restenózou po PCI. Do studie bylo zařazeno celkem 30 pacientů, 15 pacientů po CABG s uzavřenými bypassy v jednom roce dle provedené koronarografie a druhou skupinu tvořili

pacienti s prokázanou restenózou za 6-12 měsíců po PCI. Pacienti, u kterých byl klinickou manifestací restenózy nebo uzávěru bypassu akutní koronární syndrom byli ze studie vyloučení. Aktivita destiček byla hodnocena pomocí exprese P-selektinu a agregace destiček pomocí optické agregometrie (LTA). Výsledkem této práce byla signifikantně vyšší exprese P-selektinu u pacientů s restenózou po PCI ve srovnání s pacienty s uzavřenými bypassy. Výsledky agregace měřené LTA se nelišily mezi oběma skupinami. Lze tedy shrnout, že aktivita krevních destiček hraje pravděpodobně větší roli v rozvoji restenózy po PCI než v procesu uzavírání aortokoronárního bypassu. Výsledky naší práce byly ve shodě s dalšími pracemi, které potvrdily zvýšenou aktivitu krevních destiček u pacientů s restenózou dokonce i několik let po PCI a schopnost zvýšené aktivity destiček predikovat pozdější rozvoj restenózy.

5. Specifika protidestičkové terapie u srdeční zástavy pro AIM

léčených terapeutickou hypotermií

Mimonemocniční náhlá zástava oběhu (out-of-hospital cardiac arrest, OHCA) je nejčastější příčinou úmrtí ve vyspělých zemích. Její epidemiologie není přesně známa, nicméně dle různých registrů se pohybuje zhruba mezi 19-120/100 000 obyvatel/rok. V Evropě tedy postihuje téměř 400 000 lidí za rok. Nejčastější příčinou OHCA je ischemická choroba srdeční (ICHS). U OHCA pacientů bez předchozí kardiální anamnézy je dle recentní metaanalýzy udávána prevalence významného koronárního postižení mezi 59-71% [156]. Nicméně finální diagnóza akutního infarktu myokardu (založená na elevaci kardio-markerů a koronarografickém nálezů) je nakonec stanovena zhruba ve třetině až polovině případů [156, 157]. Vzhledem k nízké výpovědní hodnotě vstupního EKG a naopak vysoké prevalenci signifikantních koronárních lézí je proto doporučován urgentní invazivní přístup u všech pacientů po OHCA s podezřením na akutní koronární syndrom. U pacientů s ST elevacemi nebo novým raménkovým blokem (BBB) je akutní koronarografie (akutní SKG) spojená s redukcí nemocniční mortality (OR 0.35; 95% CI 0.31-0.41) a se zlepšením neurologických výsledků (OR 2.54; 95% CI 2.17-2.99). U pacientů bez ST elevací je doporučováno provedení SKG ihned, jakmile je to možné, především u pacientů s defibrilovatelným vstupním rytmem a u oběhově nestabilních a po event. předchozím vyloučení nekoronárních příčin [158]. Časná SKG je dle posledních guidelines pro léčbu STEMI doporučována dokonce i v případě, kdy se nedaří obnovit oběh při pokračující resuscitaci a kdy je vysoce suspektní, že příčinou zástavy může být akutní infarkt myokardu (bolest na hrudi před zástavou, ICHS v anamneze, atd.) [5].

5.1 Hypotermie v léčbě pacientů po srdeční zástavě

Srdeční zástava je spojena s rizikem posthypoxického poškození mozku. K poškození mozku nedochází pouze v období anoxie přímo během srdeční zástavy, ale i v dalších hodinách po obnovení spontánní cirkulace. V poresuscitačním období dochází k rozvoji ischemicko-reperfuzního syndromu, který aktivuje řadu nepříznivých procesů jejichž výsledkem je otok mozku a jeho definitivní poškození. Potlačením těchto nepříznivých procesů bychom mohli zlepšit neurologickou prognózu pacientů po srdeční zástavě.

V roce 2002 byly publikovány dvě randomizované studie, které u pacientů po srdeční zástavě indukovaly po dobu 12-24 hodin mírnou terapeutickou hypotermii (MTH) o teplotě 32-34°C a prokázaly signifikantní zlepšení neurologických funkcí [159, 160] a mortality [159]. Na základě těchto prací se již v říjnu 2002 objevila MTH v doporučení ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) pro pacienty v bezvědomí po srdeční zástavě, u kterých došlo k obnově oběhu [161]. Po celou následující více jak dekádu zůstávala MTH součástí standardní poresuscitační péče.

Na neuroprotektivním účinku MTH se pravděpodobně podílí řada mechanismů. Hypotermie obecně redukuje metabolické nároky mozku. Každé snížení teploty tělesného jádra o 1°C redukuje metabolismus zhruba o 5-8% [162, 163]. Hypotermie dále oslabuje tvorbu kyslíkových radikálů, imunitní odpověď během reperfúze, inhibuje apoptózu atd. [164].

5.2 Hypotermie a její vliv na funkci krevních destiček

Hypotermie má ale také řadu negativních účinků. Jedním z nich je ovlivnění koagulačního systému. Obecně panuje představa, že při hypotermii dochází spíše

k hypokoagulačnímu stavu. Tyto údaje vychází z pozorování při střední nebo hluboké hypotermii (většina prací prováděna při teplotách $< 28^{\circ}\text{C}$). V pracích z 80.-90. let minulého století je popisována inhibice destičkových funkcí při hypotermii. Dochází ke snížení agregace destiček, snížení produkce tromboxanu B_2 , down-regulaci exprese povrchových receptorů komplexu GPIb-IX (receptor pro von Willebrandův faktor), atd. [165]. Tuto obecně přijímanou představu o hypokoagulaci při hypotermii nabourávají novější práce, které popisují hyperagregační stav při jiném stupni hypotermie ($28\text{-}34^{\circ}\text{C}$). Při této teplotě paradoxně dochází ke zvýšené aktivaci krevních destiček díky zvýšené expresi destičkových receptorů (P-selectin a GP IIb/IIIa) a zvýšení ADP-indukované agregace oproti normotermii (37°C) [166, 167].

Přestože je efekt hypotermie na funkci krevních destiček studován již téměř 50 let, jasné závěry bohužel stále k dispozici nemáme. Prováděné studie se liší v řadě faktorů, např. v podmínkách za kterých je hypotermie dosažena, v době jejího trvání, v dosažené teplotě, v podmínkách *in vitro* nebo *in vivo*, v použití destičkových aktivátorů, teplotě zpracování vzorků, atd. [168]. Z řady dostupných prací lze poskládat mozaiku pravděpodobného vlivu hypotermie na funkci krevních destiček. Zdá se, že samotná hypotermie může způsobovat určité morfologické změny krevních destiček, kdy dochází k poruše membránového skeletu, vyplavení řady mikročástic z destiček a změně jejich tvaru. Všechny tyto procesy mohou následně vést k aktivaci krevních destiček [166]. Ke spontánní agregaci při hypotermii je patrně zapotřebí i dalších komponent, které jsou přítomny v plné krvi. Velkou roli v tomto procesu zřejmě hraje destičkový aktivátor ADP, který se uvolní z erytrocytů [169]. Další zajímavou vlastností krevních destiček je pravděpodobně jejich různá reakce právě na destičkové aktivátory za různých teplot (prokázáno např. pro ADP). Při hypotermii lze také pozorovat určitý stupňovitý charakter aktivace destiček. Při poklesu teploty dochází nejprve k expresi některých adhezních molekul (např. P-selektin, GP IIb/IIIa, atd), které mohou vést k následné agregaci destiček ještě dříve než ji může způsobit samotný efekt poklesu teploty [166].

Lze shrnout, že vliv hypotermie na funkci krevních destiček má komplexní charakter, kdy při různých teplotách dochází k různému ovlivnění funkce destiček a jejich schopnosti reagovat na různé destičkové aktivátory. Mírná terapeutická hypotemie pravděpodobně vede k aktivaci krevních destiček a k jejich zvýšené agregaci.

5.3 Vliv hypotermie na účinnost protideštičkové terapie

Účinek léků je závislý na jeho absorpci, metabolismu a exkreci. Po srdeční zástavě je signifikantně zhoršena střevní absorpce léků v důsledku střevní hypoperfúze. TH ovlivňuje aktivitu specifických enzymatických systémů a vede ke snížení aktivity řady enzymů. Je prokázáno, že TH ovlivňuje např. aktivitu cytochromu P450, enzymu důležitého pro účinek některých protideštičkových léků. Při snížení teploty o 1°C je redukována jeho aktivita o 7-22% [170]. Podobně bylo demonstrováno ovlivnění aktivity CYP3A4, kdy opět snížení teploty o 1°C snižuje jeho aktivitu o 11%. TH ovlivňuje aktivitu celé řady dalších isoform (CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2A1) [171]. Tento fakt může ovlivňovat koncentraci účinných látek a následně účinnost léku.

5.3.1 Hypotermie a ASA

Literární data o účinnosti protideštičkových léků v podmínkách mírné TH byla zpočátku velmi omezená. O kyselině acetylsalicylové (ASA) a jejím vlivu na destičkové funkce v podmínkách mírné TH (32-34 °C) toho mnoho nevíme. Při hluboké hypotermii (< 28°C) dochází k inhibici produkce tromboxanu A₂ a podávání ASA nevede k další augmentaci této inhibice [172]. V podmínkách hypotermie ASA neovlivňuje expresi P-selektinu [173]. *Fereiro a spol.* neprokázal ve své in vitro práci ovlivnění účinku ASA při mírné TH (33°C)

oproti normotermii (37°C) [174]. V recentní práci *Prüller a spol.* (2018) hodnotil pomocí optické agregometrie účinnost ASA u OHCA pacientů, kteří byli následně léčeni hypotermií. Během prvního dne, po podání intravenózní ASA, došlo k výrazné inhibici destiček, nicméně tato inhibice se postupně zhoršovala v porovnání s kontrolní non-OHCA skupinou. Autoři vysvětlují tento nález tím, že po podání intravenózní ASA dochází k jejímu plnému účinku, ale po následném podávání rozdrčených tablet per os cestou nosogastrické sondy dochází k oslabení účinku buď vlivem nízké dávky (100mg vs. 250 mg iniciálně i.v.) nebo zhoršenou absorpcí při zpomaleném vyprazdňování žaludku v kritickém stavu [175]. O vhodnosti intravenózního podávání ASA u tohoto typu pacientů svědčí i závěry práce *Llitjose a spol.*, kde porovnávali intravenózní vs. perorální (via nosogastrická sonda) podávání ASA u pacientů po OHCA léčených hypotermií (33°C). Intravenózní ASA dosahovala lepšího inhibičního účinku 3. den oproti perorální formě [176]. Také zde autoři předpokládají, že nižší účinnost ASA po perorálním podání je pravděpodobně způsobena zhoršenou absorpcí.

Lze tedy shrnout, že u pacientů po OHCA léčených terapeutickou hypotermií pravděpodobně nedochází k signifikantnímu ovlivnění účinku ASA pokud je podávána v intravenózní formě.

5.3.2 Hypotermie a clopidogrel

Účinnosti clopidogrelu v podmínkách mírné TH po srdeční zástavě se věnovalo před publikací naší první práce pouze několik málo článků. *Bjelland a spol.* [177] hodnotil u 25 pacientů po srdeční zástavě (pouze 14 z nich mělo akutní infarkt myokardu !) účinnost clopidogrelu pomocí stanovení VASP-PRI. Dostatečný inhibiční efekt pro clopidogrel (definovaný jako VASP-PRI < 50%) nedosáhl první den žádný z pacientů a třetí den pouze 31% pacientů (VASP-PRI první den 77±9% a třetí den 57±16%).

Druhou prací bylo sdělení *Součkové a spol.* [178], kde u 9 pacientů po srdeční zástavě pro AMI bylo podáno 600mg clopidogrelu a stanovena jeho účinnost za 24 h po podání pomocí TEG (thrombelastography) and HPLC (high-performance liquid chromatography). Výsledkem bylo zjištění, že účinné inhibice destiček bylo za 24 hodin po podání clopidogrelu dosaženo pouze u 22% (2/9) pacientů.

Třetí prací bylo sdělení kolegy *Osmančíka a spol.* [179] z našeho pracoviště, který hodnotil účinnost clopidogrelu u hemodynamicky nestabilních pacientů po AIM (n=20). V této práci byla malá podskupina (n=6) pacientů, kteří byli přijati po srdeční zástavě (bohužel není zmiňováno zda podstoupili mírnou TH). Jak v této podskupině, tak ve zbytku souboru pacientů, nezaznamenal účinnou inhibici destiček 1. a 2. den po podání clopidogrelu (změna VASP-PRI oproti výchozí hodnotě v den 1: -7% a v den 2: -11%, p=NS).

První větší prací, která zahrnovala kromě clopidogrelu i nové P2Y₁₂ inhibitory byla práce *Ibrahima a spol.* [180], který hodnotil účinnost clopidogrelu (n=49), prasugrelu (n=25) a ticagreloru (n=10) u pacientů po OHCA léčených MTH za 24 hod po podání léků. Podobně jako v naší práci bylo zaznamenáno vysoké procento non-responderů (nedosaženo účinné inhibice krevních destiček) ve skupině léčené clopidogrelem (82%). Ve skupině léčené prasugrelem bylo zastoupení non-responderů 32% a ve skupině s ticagrelorem 30%.

V následujícím roce jsme publikovali naši práci (*Bednář a spol.*, 2016), která u 40 pacientů po srdeční zástavě pro AMI léčených MTH jako první hodnotí účinnost všech dostupných P2Y₁₂ inhibitorů (clopidogrelu, prasugrelu a ticagreloru) po dobu prvních 3 dnů, tedy v době, kdy většina pacientů ještě zůstává na UPV. Z výsledků je zřejmé, že většina pacientů, kterým byl podán clopidogrel, nedosáhla během prvních 3 dnů účinné inhibice destiček (77%, 77% a 85% pro 1., 2. a 3. den, p=N.S.). Novější P2Y₁₂ inhibitory prasugrel a

ticagrelor dosahovaly účinné inhibice destiček u většiny pacientů již první den [181]. Výsledky práce budou podrobněji popsány v další části textu.

V témže roce se postupně objevují další práce hodnotící účinnost P2Y₁₂ inhibitorů v podskupině pacientů po resuscitaci pro OHCA při AIM podstupujících hypotermii. Např. *Kaufmann et al.* [182] prokázal u 15 pacientů omezenou účinnost clopidogrelu 24 hodin po podání (VASP-PRI 72.9±21.9%).

Možné příčiny snížené účinnosti clopidogrelu u pacientů po OHCA léčených hypotermií

U pacientů po OHCA podstupujících MTH dochází k ovlivnění farmakokinetiky léčiva, resp. clopidogrelu. Jelikož je pacient sedován (opioidy) a na umělé plicní ventilaci (UPV) dochází k omezení motility gastrointerstinálního traktu. Výsledkem je stagnující žaludeční obsah a často vysoké odpady žaludeční sondou. Tím je pochopitelně již na vstupu omezeno vstřebání perorálně podaného léku [183]. Dále přechodný ischemický infarkt střevní stěny po srdeční zástavě může ovlivnit absorpci podaných látek [184]. Během hypotermické fáze porodesuscitační péče pacient dostává inhibitory protonové pumpy (IPP) jako prevenci stresového vředu. Před několika lety se objevily práce popisující vliv PPI na snížení inhibičního účinku clopidogrelu [89, 90]. K redukci inhibičního efektu clopidogrelu docházelo po podávání omeprazolu. Příčinou byla interakce na úrovni aktivity cytochromu (CYP) P450 resp. jeho isoenzymu CYP2C19. Omeprazol, na rozdíl od ostatních PPI je silným inhibitorem tohoto enzymu. Řada prací a analýz následně řešila, zda se tato farmakodynamická interakce promítá do klinických výsledků a zvyšuje riziko nežádoucích kardiovaskulárních událostí. Recentní meta-analýza *Bundhuna a spol.* [92] analyzovala práce na toto téma z let 2012-2016 se závěrem, že kombinace clopidogrelu a PPI zvyšuje počet velkých nežádoucích kardiovaskulárních událostí (MACE) (OR 1.37; 95% CI 1.23-1.53, p< 0.00001), ale

pravděpodobně neovlivňuje dlouhodobou mortalitu (OR 1.26; 95% CI 0.99-1.6, p=0.06). Tato data se týkají většinou omeprazolu a esomeprazolu, u jiných PPI (pantoprazol, lansoprazol, ...) nebyly tyto nežádoucí účinky buď vůbec pozorovány nebo v menší míře než u předchozích preparátů [93].

Tím se dostáváme k další možnosti ovlivnění inhibičního účinku clopidogrelu po OHCA při MTH a tím je metabolismus clopidogrelu v játrech. Jak již bylo zmíněno výše, clopidogrel je pro-léčivo a ke své aktivaci potřebuje 2 metabolické kroky. K prvnímu kroku je zapotřebí především CYP2C19 a vzniká 2-oxo-clopidogrel. Z něho pomocí různých esteráz vzniká až v 85% inaktivní metabolit a ze zbytku pomocí především CYP3A4 a CYP3A5 aktivní metabolit. Kromě individuálních genetických polymorfismů a lékových interakcí dochází při samotné hypotermii ke snížení enzymatické aktivity (viz výše). Všechny tyto výše popsané děje mohou vést ke snížení inhibičního účinku clopidogrelu u pacientů po OHCA, kteří jsou následně léčeni mírnou terapeutickou hypotermií [185].

Většina zmiňovaných prací se shoduje na tom, že hlavním faktorem ovlivňujícím míru inhibičního účinku clopidogrelu u této podskupiny akutních pacientů je omezení jeho absorpce a až následně faktory snižující jeho metabolismus.

5.3.3 Nové P2Y₁₂ inhibitory u pacientů po OHCA léčených hypotermií

Novější protidestičkové preparáty se oproti staršímu clopidogrelu vyznačují rychlejším nástupem účinku, účinnější inhibicí agregace, minimem lékových interakcí, atd. Prasugrel ke své aktivaci potřebuje pouze 1 krok závislý na zmiňovaných enzymatických systémech a ticagrelor je dokonce přímo aktivní substancí. K nástupu plného účinku potřebují pouze desítky minut až několik málo hodin (30 min - 2 hod) [1, 3].

Dobu do plného nástupu účinku můžeme signifikantně urychlit rozdrčením tablet a jejich rozpuštěním v malé množství vody. Ve studii *CRUSH* byla prokázána 3x rychlejší absorpce rozdrčeného prasugrelu oproti celým tabletám u pacientů se STEMI. Signifikantní rozdíl v inhibičním účinku rozdrčených tablet oproti celým byl pozorován již 30 minut po podání a trval do 4 hod. Teprve kolem 6 hodiny od podání došlo k vyrovnání inhibičního efektu s celými tabletami. Účinné inhibice agregace (VASP-PRI < 50%, PRU < 208) bylo dosaženo již kolem 1 hodiny po podání rozdrčených tablet a až kolem 2-4 hodiny po podání celých tablet [186]. Pro ticagrelor máme podobná data ze studie *MOJITO*, kdy byl opět prokázán u pacientů se STEMI rychlejší nástup účinné inhibice agregace rozdrčených tablet oproti celým. Za 1 hodinu po podání rozdrčených tablet ticagreloru již zaznamenána účinná inhibice agregace oproti celým tabletám (PRU 168 vs. 252, $p < 0.006$). Za 2 hodiny již nebyl shledán signifikantní rozdíl mezi těmito dvěma formami podání a obě dosahovaly účinných hodnot inhibice agregace [187].

Výše uvedené práce popisují nástup účinku nových P2Y₁₂ inhibitorů v rozdrčené formě u stabilních pacientů se STEMI, kteří mohou normálně přijímat perorálně. Jak bude ale vypadat účinnost nových P2Y₁₂ inhibitorů u námi sledované podskupiny pacientů po OHCA pro AIM, kteří podstoupí terapeutickou hypotermii?

V témže roce jako vychází naše práce vyšla podobně velká (n=41 hodnocených pacientů) studie *TICOMA*, která hodnotila účinnost rozdrčených tablet ticagreloru podaného cestou nosogastriční sondy u pacientů po OHCA pro AMI [188]. Sledovaná populace pacientů ale nebyla chlazená na 32-34°C, ale pouze na 36°C. Medián do dosažení účinné inhibice byl při hodnocení pomocí VerifyNow 3 hodiny (2-6) a pomocí agregometru Multiplate 4 hodiny (2-8). Většina pacientů (88%) dosáhla účinné inhibice za 12 hodin od podání (PRU < 208). Pacienti, kteří nedosáhli této hodnoty ve 12 hodině měli větší váhu a větší odpady z NGS. Dalším zajímavým údajem z této studie je měření koncentrace ticagreloru a jeho metabolitu.

Obě tyto hodnoty byly výrazně nižší než v předchozích pracech u ne-komatózních pacientů. Další prací, která hodnotila účinnost ticagreloru již v podmínkách MTH (34°C) byla malá (pouze 7 pacientů na ticagreloru) práce *Moudgila a spol.* [189], jejímž výsledkem byly signifikantně nižší hodnoty PRU měřené pomocí VerifyNow u skupiny s ticagrelorem oproti clopidogrelu již po prvních 4 hodinách od podání. Ve skupině s clopidogrelem nebyl shledán rozdíl oproti bazálním hodnotám před podáním po celou dobu sledování (6 dní). K podobným závěrům dospěl v poněkud větší práci (n=20) také *Steblovnik a spol.*[190] , který porovnával opět účinnost ticagreloru s clopidogrelem pomocí VerifyNow a impedanční agregometrie po dobu prvních 48 hodin od podání. Ve skupině léčené ticagrelorem byla účinná inhibice agregace (PRU < 208) zaznamenána již za 2 hodiny od podání LD a dále pokračovala. Naopak ve skupině s clopidogrelem byla účinná inhibice zaznamenána až po 48 hodinách od podání. Ze stejného pracoviště pochází recentní práce *Uminské a spol.* [191], která hodnotila biologickou dostupnost ticagreloru a jeho aktivního metabolitu (AR-C124910XX) u OHCA pacientů léčených MTH (n=11). Výsledkem bylo zjištění, že celková expozice ticagrelorem a jeho metabolitem byla v prvních 12 hodinách po podání signifikantně nižší u skupiny léčené MTH oproti kontrolní skupině bez MTH. Maximální rozdíl byl zaznamenán během prvních 6 hodin. Další zajímavou prací je práce *Tilemannové a spol.* [192], která hodnotila pomocí impedanční agregometrie efekt ticagreloru u stejné skupiny pacientů jako předchozí práce, ale navíc hodnotil jeho efekt také v podmínkách in vitro. Výsledkem bylo zjištění, že MTH ovlivňuje výsledky impedanční agregometrie a to tak, že při nižší teplotě dochází k měření vyšších hodnot, a to nejen u ticareloru, ale i u clopidogrelu. Autoři uzavírají, že hypotermie je pravděpodobně sama o sobě zodpovědná za částečnou ztrátu efektivity ticagreloru díky nejasným farmakodynamickým vazbám na úrovni receptorové vazby.

Hodnocení efektivity ticagreloru pomocí v současnosti jedné z nejpřesnějších metod tedy pomocí měření VASP-PRI bylo kromě naší práce provedeno také v již zmiňované práci

Ibrahima a spol. (viz výše)[180]. Podobně *Kander a spol.* [193] prokázal sníženou efektivitu ticagreloru pomocí měření VASP a jeho vztah ke sníženému vyprazdňování žaludku u pacientů po OHCA léčených MTH.

Hodnocení účinnosti prasugrelu u OHCA pacientů v podmínkách MTH se v literatuře kromě již dvou zmiňovaných prací objevuje poněkud méně [180, 181]. *Flierlová a spol.* [194], která porovnávala inhibiční efekt prasugrelu pomocí VASP-PRI v různých časových bodech od podání prasugrelu cestou NGS. Výsledkem bylo zjištění, že insuficientní inhibiční efekt prasugrelu se velmi rychle snižoval v čase a nebyl již přítomen za 72 hodin. (PRI > 50 %: 2 h: 72 %, 4 h: 52 %, 6 h: 43 %, 12 h: 29 %, 24 h: 17 %, 48 h: 5 %, 72 h: 0 %). Práce dále porovnávala tyto výsledky se stabilními pacienty se STEMI, kteří nepodstoupili MTH a zjistila, že plná destičková inhibice prasugrelem byla u pacientů léčených MTH mírně opožděna (6 hod vs. 2 hod). Další prací, která poskytla informace o efektivitě prasugrelu v podmínkách MTH byla studie *Orbana a spol.* ISAR-SHOCK [195]. Práce byla zaměřena na pacienty s AIM komplikovaným kardiogenním šokem. Z nich byla část po KPR a podstoupila léčbu MTH (n=64). Většina byla léčena clopidogrelem a pouze malá část prasugrelem (4 pacienti v každé skupině!). Nicméně po prokázání neúčinnosti nasycovací dávky clopidogrelu (u 41% pacientů léčených MTH) byla u 17 pacientů léčených MTH podána nasycovací dávka prasugrelu. Přechod na prasugrel snížil HTPR nejen u skupiny pacientů léčených MTH, ale i pacientům bez ní (18% vs. 8%).

Pokud tedy shrneme dosavadní poznatky o účinnosti perorálních P2Y₁₂ inhibitorů u pacientů po srdeční zástavě, kteří podstupují léčbu terapeutickou hypotermií můžeme konstatovat, že stav po obnově oběhu spolu s hypotermií zpomaluje nástup plného inhibičního účinku těchto léků z několika důvodů:

1. ovlivnění absorpce léku především při zpomaleném vyprazdňování žaludku a při vysokých odpadech ze žaludku při snížené motilitě GIT
2. ovlivnění metabolismu léků především snížením aktivity jaterních enzymatických systémů
3. pravděpodobně ovlivněním vlastních destičkových funkcí v podmínkách MTH
4. tento efekt je nejvíce pozorován u clopidogrelu, mnohem méně u více potentních inhibitorů ticagreloru a prasugrelu

5.4 Hypotermie po OHCA a riziko trombózy ve stentu

Akutní infarkt myokardu, poresuscitační syndrom, mírná terapeutická hypotermie a snížená efektivita protideštičkové terapie představují hlavní faktory, které mohou ovlivnit úspěšnost revaskularizační léčby (PCI) zvýšením rizika trombózy ve stentu (ST). V malé observační studii pozoroval *Penela a spol.* [196] zvýšený výskyt ST (u 5/11 pacientů) po OHCA pro AMI, kteří podstoupili PCI a následně MTH. Následně dvě práce francouzských autorů popsaly podobně zvýšený počet ST u pacientů po OHCA léčených MTH. *Joffre a spol.* [197] zaznamenal u 10.9% (6/55 pacientů) trombózu ve stentu a později *Gouffran a spol.* [198] u 10.9% (11/101 pacientů). Práce vycházely ze stejného souboru pacientů, v první převažovalo podávání clopidogrelu (63.6%), ve druhé již stoupl počet pacientů na nových P2Y₁₂ inhibitech (prasugrel 21.8%, ticagrelor 29.7% pacientů). Paradoxně po podání nových P2Y₁₂ inhibitorů byl zaznamenán vyšší počet ST. Naopak v recentní práci *Jimenez-Briteze a spol.* [199] byla na větším souboru pacientů (n=114) zaznamenána celková incidence ST v 7.1% a to výrazně v neprospěch clopidogrelu oproti ticagreloru (11.4% vs. 0%, p=0.04).

Naopak máme práce, které neprokazují vyšší výskyt ST u sledované populace pacientů. *Rosillo a spol.* [200] zaznamenala stejnou incidenci ST ve skupině s i bez MTH (2.3% vs. 2.7%, $p=N.S.$). Nicméně je třeba poznamenat, že většina pacientů léčených MTH dostávala prasugrel. V práci *Casella a spol.* [201] nebyla dokonce během hospitalizace u pacientů po OHCA léčených MTH ST vůbec zaznamenána. Pacienti byli léčeni převážně clopidogrelem.

Na pravděpodobně nejrozsáhlejší skupině pacientů po srdeční zástavě ($n=49\ 109$) z multicentrické databáze v USA popsal *Shah a spol.* [202] podobnou incidenci ST jak ve skupině léčené hypotermií 3.9% (43/1193), tak ve skupině bez hypotermie 4.7% (2 271/47 916).

Incidence trombóz ve stentu je v této populaci kriticky nemocných pacientů výrazně vyšší než u běžných pacientů bez srdeční zástavy ($< 1\%$). Na vysvětlení se může podílet několik mechanismů. Jedním z nich je pochopitelně nemožnost přijímat per os u komatozních pacientů. Tím dochází k ovlivnění možnosti podání duální protidestičkové léčby. U řady pacientů po srdeční zástavě dochází k rozvoji šokového stavu a multiorgánového selhání a tím opět ke zhoršené absorpci a metabolismus protidestičkových léků. Dalším nepříznivým faktorem u kriticky nemocných pacientů je rozvoj hyperkoagulačního a protrombogenního stavu. Také porucha mikrocirkulace a endoteliální dysfunkce může zvyšovat riziko ST [202]. Nakolik se k těmto faktorům kriticky nemocných pacientů přidává ještě vliv hypotermie zůstává kontroverzní. Většina výše uvedených prací, které popisovaly možný vztah měla malý počet pacientů a tedy nedostatečnou sílu k průkazu nějakého vztahu. Naopak největší z nich, práce *Shaha a spol.* žádný vztah mezi zvýšeným rizikem trombózy ve stentu a hypotermií u této skupiny pacientů nenašla.

Závěrem lze shrnout, že pacienti po srdeční zástavě pro akutní infarktu myokardu, u kterých byl obnoven oběh a následně provedena PCI mají vyšší riziko trombózy ve stentu oproti populaci pacientů s AIM bez srdeční zástavy. Dle současných literárních údajů nejsou zcela

jasná data o možném přímém vlivu MTH na zvýšený výskyt ST a z jejich výsledků se lze domnívat, že léčba hypotermií riziko ST pravděpodobně nezvyšuje.

5.5 Intravenózní P2Y₁₂ inhibitory u kriticky nemocných pacientů

Hlavním problémem ve farmakokinetice perorálních protidestičkových preparátů (P2Y₁₂ inhibitorů) je jejich omezená absorpce u kriticky nemocných pacientů. Tento zásadní nedostatek lze vyřešit jejich intravenózním podáním. V současnosti dostupné P2Y₁₂ inhibitory (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) mají pouze perorální formu. Jediným dostupným intravenózním P2Y₁₂ inhibitorem je *cangrelor*. Jedná se o přímý a reverzibilní blokátor P2Y₁₂ receptorů. Má okamžitý nástup účinku a poskytuje výraznou inhibici destiček po dobu trvání infuze. Vzhledem ke krátkému poločas (poločas 3-6 min) lze očekávat plnou obnovu destičkových funkcí zhruba do 60 minut od ukončení infuze.

Cangrelor představuje vzhledem ke svému farmakologickému profilu ideální protidestičkový lék pro skupinu kriticky nemocných pacientů u kterých je omezen perorální příjem a u kterých je potřebný velmi rychlý nástup inhibice destičkových funkcí. V literatuře se začíná objevovat jeho první použití u vysoce rizikových pacientů v kardiogenním šoku (KŠ). *Vaduganathan a spol.* [203] popisuje jeho použití u 38 pacientů v KŠ, z nichž 16 (42.1%) bylo přijato po srdeční zástavě a 9 (23.7%) bylo následně léčeno hypotermií. Během prvních 48 hod se u žádného z pacientů nevyskytla trombóza ve stentu ani těžké nebo život ohrožující krvácení. Podobně na opět malém souboru pacientů (n=12) popisuje *Dropa a spol.* [204] efektivitu cangreloru u pacientů s akutním koronárním syndromem komplikovaným KŠ. V souboru bylo celkem 9 pacientů (75%) po resuscitaci. Cangrelor byl podáván již během intervence a ukončen 2 hod po ní. Pacienti byli následně léčeni perorálními P2Y₁₂ inhibitory, kdy ticagrelor byl podán

těsně po PCI nebo prasugrel 30 minut před koncem infuze s cangrelorem. Inhibiční efekt byl hodnocen pomocí agregometrie (MEA) a byl dostatečný po celou dobu infuze i 2 hodiny po jejím zastavení. V jeho další recentní práci je analyzováno podávání cangreloru u pacientů s KŠ a po resuscitaci ze studie IABP-SHOCK II [205]. 136 pacientů dostalo cangrelor a následně 88 z nich bylo zpároováno s pacienty, kteří dostávali perorální P2Y₁₂ inhibitor. Ve studii nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v 30. denní ani 1.roční mortalitě, trombózách stentů ani v krvácivých komplikacích. Nicméně cangrelor dosahoval signifikantně lepších průtoků TIMI ≥ 1 v průběhu PCI.

V další práci *Prüllera a spol.* [206] byl cangrelor podáván 25 pacientům resuscitovaným pro AIM a podstupujícím MTH. Tato léčba byla vysoce efektivní a během prvního dne také účinnější než léčba perorálními P2Y₁₂ inhibitory (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) a to bez zvýšení rizika krvácení. V podobné menší práci *Fioreho a spol.* [207] byl porovnáván na stejné skupině pacientů cangrelor (n=13) vs. ticagrelor (n=9). Cangrelor měl signifikantně výraznější inhibiční efekt měřený pomocí VASP-PRI v průběhu prvních 4 hodin po podání než ticagrelor. Po 12 hodinách od podání již nebyl signifikantní rozdíl mezi oběma preparáty.

V současné době probíhají další studie s cangrelorem u kriticky nemocných pacientů. Jednou z nich je i studie PRAGUE – 23 z našeho pracoviště vedená prof. *Mořovskou a spol.* , která porovnává cangrelor vs. ticagrelor u pacientů s AIM komplikovaným KŠ.

Doporučení pro podávání cangreloru u pacientů s AKS a kardiogenním šokem nebo po srdeční zástavě a doporučení pro převod na perorální P2Y₁₂ inhibitory

Doporučení pro dávkování cangreloru vychází z dávkovacích schemat použitých ve studiích CHAMPION PCI, CHAMPION PLATFORM a CHAMPION PHOENIX [20-22]. Pacientovi s AKS a KŠ nebo po resuscitaci je tedy podán během PCI cangrelor v bolusové

dávce 30ug/kg a dále v kontinuální infuzi 4 ug/kg/min po dobu 2 hodin. Pochopitelně pacient dostává intravenózní ASA. Přechod z cangreloru na perorální P2Y₁₂ inhibitory je poněkud složitější. Ve výše zmiňovaných studiích byl po ukončení infuze s cangrelorem podáván clopidogrel v dávce 600mg. Ohledně nových P2Y₁₂ inhibitorů (ticagrelor a prasugrel) však nemáme podobné randomizované studie. Doporučení může vycházet pouze z farmakodynamických studií, kdy prasugrel je doporučeno podávat po ukončení infuze cangreloru nebo 30 minut před jejím ukončením (kvůli popsané transientní zvýšené reaktivitě destiček po ukončení infuze). Ticagrelor je doporučeno podat během infuze cangreloru nebo těsně po jejím ukončení [208].

5.6 Výsledky vlastní práce v daném tématu

Na téma účinnosti protidestičkové terapie u pacientů po OHCA léčených terapeutickou hypotermií jsem s kolegy publikoval práci nazvanou *Antiplatelet efficacy of P2Y12 inhibitors (prasugrel, ticagrelor, clopidogrel) in patients treated with mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest due to acute myocardial infarction*. (J Thromb Thrombolysis 2016;41(4):549-5)

Do studie bylo zařazeno 40 pacientů po OHCA, u kterých byla provedena PCI pro AIM. Všichni byli léčeni standardně MTH po dobu 24 hodin. P2Y₁₂ inhibitory dostávali opět ve standardních schématech (mimo clopidogrelu podávaného v udržovací dávce 150 mg denně) v rozdrčené formě cestou nosogastriční sondy (NGS). Efektivita protidestičkové léčby byla hodnocena pomocí VASP-PRI a to po dobu prvních 3 dnů od podání nasycovací dávky. Dále byly hodnoceny klinické kardiovaskulární ukazatele během hospitalizace a v 1. roce.

Výsledkem práce bylo zjištění, že více jak dvě třetiny pacientů (77%) na clopidogrelu nedosáhli vůbec v průběhu prvních tří dnů účinné inhibice (VASP-PRI < 50%). A to i přes podávání zvýšené udržovací denní dávky. Na rozdíl od prasugrelu, kde naopak většina pacientů dosahovala účinných hodnot inhibice již od prvního dne a od ticagreloru, kde od druhého dne již všichni pacienti měli účinnou inhibici destiček (viz grafy ve vlastním článku). Ohledně klinických ukazatelů se skupiny nelišily v krvácivých komplikacích, byla zaznamenána pouze jedna trombóza ve stentu a ze všech pacientů pouze 5 zemřelo za hospitalizace. Do jednoho roku pak zemřelo celkem 12 pacientů, z toho nejvíce v clopidogrelové skupině.

Do doby online publikace naší práce existovala pouze jedna studie, která hodnotila účinnost všech dostupných perorálních protidestičkových preparátů u pacientů po OHCA léčených terapeutickou hypotermií [180]. Naše práce však na rozdíl od ní hodnotila účinnost

protidestičkových léků po dobu prvních 3 dnů, což je doba, kdy pacienti ještě většinou zůstávají na umělé plicní ventilaci a perorální léky dostávají cestou NGS. Dále také naše práce uváděla poprvé údaje ohledně 24-hodinových odpadů z NGS, které jsou významným faktorem ovlivňujícím absorpci léků. Ve skupině léčené prasugrelem a ticagrelorom byly neefektivní VASP-PRI hodnoty právě u pacientů, kteří měli vysoké odpady z NGS (800-900ml/24 hod). Jinak výsledky hodnocení inhibiční efektivity P2Y₁₂ inhibitorů byly ve shodě z předchozí prací a byly potvrzeny později i dalšími pracemi, které jsou zmiňovány v přehledu (viz výše). Ohledně klinických výsledků bylo jistě zajímavé zjištění, že u těchto kriticky nemocným pacientů podstupujících hypotermii a užívajících DAPT nebyly zaznamenány větší krvácivé komplikace, což bylo opět potvrzeno v dalších pracech. U žádného z pacientů, kteří zemřeli nebyla při pitvě prokázána trombóza ve stentu, přestože právě u většiny z nich byly zaznamenány neúčinné hodnoty VASP-PRI. Jediná ST byla zaznamenána u pacienta v prasugrelové skupině a to těsně po příjezdu ze sálu, kdy ještě nemohlo dojít k efektivní absorpci léku. Vyšší mortalita v 1. roce byla sice zaznamenána v clopidogrelové skupině, nicméně je nutné zdůraznit, že jsme neměli data o přesné příčině úmrtí jednotlivých pacientů v období od propuštění do jednoho roku a proto nelze z tohoto údaje dělat jasné závěry.

Závěr

Autor této habilitační práce se do roku 2017 intenzivně věnoval výzkumu v oblasti aktivity krevních destiček a účinnosti protideštičkové terapie. Nejprve vzhledem k dřívějšímu působení na kardiologickém pracovišti byl výzkum soustředěn na problematiku protideštičkové terapie po revakularizačních operacích myokardu. Výsledky práce vedly především k těmto hlavním závěrům: 1) účinek ASA na inhibici destičkových funkcí je v časném pooperačním období po CABG nedostatečný, 2) aktivita krevních destiček je signifikantně vyšší po off-pump revaskularizačních operacích oproti on-pump operacím. Následně s působením autora na kardiologickém pracovišti se výzkum soustředil na účinnost protideštičkové terapie u kriticky nemocných pacientů po resuscitaci pro akutní infarkt myokardu, kteří podstupují léčbu hypotermií. Hlavním závěrem práce bylo zjištění, že: 1) tehdy používaná terapie perorálně podávaným clopidogrelem je u této subpopulace kriticky nemocným pacientů nedostatečná k zajištění účinné inhibice destičkových funkcí, a že 2) perorální podávání nových P2Y₁₂ inhibitorů (prasugrelu a ticagreloru) vede k signifikantně účinnější inhibici krevních destiček u této specifické populace pacientů.

Výsledky studií zmiňovaných v habilitační práci byly prezentovány na nejvýznamnějších kardiologických akcích, jako např. výročních kongresech Evropské kardiologické společnosti nebo American College of Cardiology.

LITERATURA

1. Gurbel, P.A., et al., State of the art: Oral antiplatelet therapy. *JRSM Cardiovasc Dis*, 2016. 5: p. 1-10.
2. Antithrombotic Trialists, C., Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002. 324(7329): p. 71-86.
3. Patrono, C., et al., Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J*, 2011. 32(23): p. 2922-32.
4. Tricoci, P., et al., Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2012. 366(1): p. 20-33.
5. Ibanez, B., et al., 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2018. 39(2): p. 119-177.
6. Halvorsen, S., et al., Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 64(3): p. 319-27.
7. Zheng, S.L. and A.J. Roddick, Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 2019. 321(3): p. 277-287.
8. Mahmoud, A.N., et al., Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*, 2019. 40(7): p. 607-617.
9. Antithrombotic Trialists, C., et al., Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009. 373(9678): p. 1849-60.
10. Committee, C.S., A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*, 1996. 348(9038): p. 1329-39.

11. Yusuf, S., et al., Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001. 345(7): p. 494-502.
12. Sabatine, M.S., et al., Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2005. 352(12): p. 1179-89.
13. Chen, Z.M., et al., Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005. 366(9497): p. 1607-21.
14. Wiviott, S.D., 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(25): p. 2923-32.
15. Brandt, J.T., et al., A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J*, 2007. 153(1): p. 66 e9-16.
16. Wiviott, S.D., et al., Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007. 357(20): p. 2001-15.
17. Roe, M.T., et al., Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*, 2012. 367(14): p. 1297-309.
18. Wallentin, L., et al., Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009. 361(11): p. 1045-57.
19. Bonaca, M.P., et al., Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2015. 372(19): p. 1791-800.
20. Bhatt, D.L., et al., Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med*, 2009. 361(24): p. 2330-41.
21. Harrington, R.A., et al., Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med*, 2009. 361(24): p. 2318-29.
22. Bhatt, D.L., et al., Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med*, 2013. 368(14): p. 1303-13.
23. Motovska, Z., et al., Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation*, 2016. 134(21): p. 1603-1612.

24. Motovska, Z., et al., 1-Year Outcomes of Patients Undergoing Primary Angioplasty for Myocardial Infarction Treated With Prasugrel Versus Ticagrelor. *J Am Coll Cardiol*, 2018. 71(4): p. 371-381.
25. Schupke, S., et al., Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2019. 381(16): p. 1524-1534.
26. Bach, R.G., Review: aspirin plus warfarin decreases cardiovascular morbidity with an increase in major bleeding in acute coronary syndromes. *Evid Based Med*, 2006. 11(2): p. 43.
27. Committee, A.S., et al., Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation*, 2009. 119(22): p. 2877-85.
28. Steg, P.G., et al., RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor darexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *Eur Heart J*, 2011. 32(20): p. 2541-54.
29. Mega, J.L., et al., Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012. 366(1): p. 9-19.
30. Bhatt, D.L., et al., Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*, 2010. 304(12): p. 1350-7.
31. Eikelboom, J.W., et al., Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017. 377(14): p. 1319-1330.
32. Mehta, S.R., et al., Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*, 2001. 358(9281): p. 527-33.
33. Lewis, B.S., et al., Benefit of clopidogrel according to timing of percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: further results from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Am Heart J*, 2005. 150(6): p. 1177-84.
34. Steinhubl, S.R., et al., Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002. 288(19): p. 2411-20.

35. Sabatine, M.S., et al., Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA*, 2005. 294(10): p. 1224-32.
36. Montalescot, G., et al., Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2013. 369(11): p. 999-1010.
37. Montalescot, G., et al., Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2014. 371(11): p. 1016-27.
38. Golwala, H. and D.L. Bhatt, The Timing of P2Y12 Inhibitor Initiation in the Treatment of ACS? Does the Evidence Exist in This Era? *Prog Cardiovasc Dis*, 2018. 60(4-5): p. 471-477.
39. Kubica, J., et al., Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J*, 2016. 37(3): p. 245-52.
40. Montalescot, G. and M.S. Sabatine, Oral dual antiplatelet therapy: what have we learnt from recent trials? *Eur Heart J*, 2016. 37(4): p. 344-52.
41. Valgimigli, M., et al., 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2018. 39(3): p. 213-260.
42. Bhatt, D.L., et al., Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007. 49(19): p. 1982-8.
43. Colombo, A., et al., Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6-versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 64(20): p. 2086-97.
44. Feres, F., et al., Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA*, 2013. 310(23): p. 2510-22.
45. Ziada, K.M., et al., Safety of an abbreviated duration of dual antiplatelet therapy (≤ 6 months) following second-generation drug-eluting stents for coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2016. 87(4): p. 722-732.
46. Hahn, J.Y., et al., 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome

- (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*, 2018. 391(10127): p. 1274-1284.
47. Vranckx, P., et al., Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet*, 2018. 392(10151): p. 940-949.
 48. Watanabe, H., et al., Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2019. 321(24): p. 2414-2427.
 49. Hahn, J.Y., et al., Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2019. 321(24): p. 2428-2437.
 50. Mehran, R., et al., Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *N Engl J Med*, 2019. 381(21): p. 2032-2042.
 51. Tomaniak, M., et al., Benefit and Risks of Aspirin in Addition to Ticagrelor in Acute Coronary Syndromes: A Post Hoc Analysis of the Randomized GLOBAL LEADERS Trial. *JAMA Cardiol*, 2019.
 52. Capodanno, D., et al., Aspirin-free strategies in cardiovascular disease and cardioembolic stroke prevention. *Nat Rev Cardiol*, 2018. 15(8): p. 480-496.
 53. Tello-Montoliu, A., et al., Impact of aspirin dose on adenosine diphosphate-mediated platelet activities. Results of an in vitro pilot investigation. *Thromb Haemost*, 2013. 110(4): p. 777-84.
 54. Warner, T.D., et al., Dual antiplatelet therapy in cardiovascular disease: does aspirin increase clinical risk in the presence of potent P2Y12 receptor antagonists? *Heart*, 2010. 96(21): p. 1693-4.
 55. Kogame, N., et al., Prasugrel monotherapy after PCI with the SYNERGY stent in patients with chronic stable angina or stabilised acute coronary syndromes: rationale and design of the ASET pilot study. *EuroIntervention*, 2019. 15(6): p. e547-e550.
 56. Tomaniak, M., R.F. Storey, and P.W. Serruys, Aspirin-free antiplatelet regimens after PCI: when is it best to stop aspirin and who could ultimately benefit? *EuroIntervention*, 2019.

57. Michelson, A.D., Methods for the measurement of platelet function. *Am J Cardiol*, 2009. 103(3 Suppl): p. 20A-26A.
58. Lordkipanidze, M., Platelet Function Tests. *Semin Thromb Hemost*, 2016. 42(3): p. 258-67.
59. Born, G.V., Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature*, 1962. 194: p. 927-9.
60. Cattaneo, M., et al., Recommendations for the Standardization of Light Transmission Aggregometry: A Consensus of the Working Party from the Platelet Physiology Subcommittee of SSC/ISTH. *J Thromb Haemost*, 2013.
61. van Werkum, J.W., et al., The use of the VerifyNow system to monitor antiplatelet therapy: a review of the current evidence. *Platelets*, 2008. 19(7): p. 479-88.
62. Bonello, L., et al., Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*, 2010. 56(12): p. 919-33.
63. Tantry, U.S., et al., Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 62(24): p. 2261-73.
64. Hankey, G.J. and J.W. Eikelboom, Aspirin resistance. *Lancet*, 2006. 367(9510): p. 606-17.
65. Maree, A.O. and D.J. Fitzgerald, Variable platelet response to aspirin and clopidogrel in atherothrombotic disease. *Circulation*, 2007. 115(16): p. 2196-207.
66. Lordkipanidze, M., et al., A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2007. 28(14): p. 1702-8.
67. Krasopoulos, G., et al., Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2008. 336(7637): p. 195-8.
68. Tantry, U.S., et al., Acetylsalicylic acid and clopidogrel hyporesponsiveness following acute coronary syndromes. *Kardiol Pol*, 2018. 76(9): p. 1312-1319.
69. Fitzgerald, R. and M. Pirmohamed, Aspirin resistance: effect of clinical, biochemical and genetic factors. *Pharmacol Ther*, 2011. 130(2): p. 213-25.
70. Eikelboom, J.W., et al., Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation*, 2002. 105(14): p. 1650-5.

71. Catella-Lawson, F., et al., Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*, 2001. 345(25): p. 1809-17.
72. Capone, M.L., et al., Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol*, 2005. 45(8): p. 1295-301.
73. Grosser, T., et al., Drug resistance and pseudo-resistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation*, 2013. 127(3): p. 377-85.
74. Bhatt, D.L., et al., Enteric Coating and Aspirin Nonresponsiveness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 2017. 69(6): p. 603-612.
75. Baum, J., Absorption of enteric-coated aspirin. *JAMA*, 1983. 249(2): p. 192-3.
76. Zhang, Y.J., et al., Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Responses to Clopidogrel: Evidences and Perspectives. *Int J Environ Res Public Health*, 2017. 14(3).
77. Shuldiner, A.R., et al., Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*, 2009. 302(8): p. 849-57.
78. Mega, J.L., et al., Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *JAMA*, 2011. 306(20): p. 2221-8.
79. Willeit, P., et al., Circulating microRNAs as novel biomarkers for platelet activation. *Circ Res*, 2013. 112(4): p. 595-600.
80. Cuisset, T., et al., Relationship between aspirin and clopidogrel responses in acute coronary syndrome and clinical predictors of non response. *Thromb Res*, 2009. 123(4): p. 597-603.
81. Gremmel, T., et al., Obesity is associated with poor response to clopidogrel and an increased susceptibility to protease activated receptor-1 mediated platelet activation. *Transl Res*, 2013. 161(5): p. 421-9.
82. Gurbel, P.A., et al., The influence of smoking status on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel and prasugrel: the PARADOX study. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 62(6): p. 505-12.
83. Kim, Y.G., et al., Cigarette Smoking Does Not Enhance Clopidogrel Responsiveness After Adjusting VerifyNow P2Y12 Reaction Unit for the Influence of Hemoglobin Level. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016. 9(16): p. 1680-90.
84. Patti, G., et al., Effects of cigarette smoking on platelet reactivity during P2Y12 inhibition in patients with myocardial infarction undergoing drug-eluting stent

- implantation: results from the prospective cigarette smoking on platelet reactivity (COPTER) study. *J Thromb Thrombolysis*, 2016. 41(4): p. 648-53.
85. Cornel, J.H., et al., Prior smoking status, clinical outcomes, and the comparison of ticagrelor with clopidogrel in acute coronary syndromes-insights from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J*, 2012. 164(3): p. 334-342 e1.
 86. Hochholzer, W., et al., Impact of smoking on antiplatelet effect of clopidogrel and prasugrel after loading dose and on maintenance therapy. *Am Heart J*, 2011. 162(3): p. 518-26 e5.
 87. Angiolillo, D.J., et al., Impaired responsiveness to the platelet P2Y12 receptor antagonist clopidogrel in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 64(10): p. 1005-14.
 88. Palmer, S.C., et al., Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2012. 156(6): p. 445-59.
 89. Gilard, M., et al., Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*, 2008. 51(3): p. 256-60.
 90. Ho, P.M., et al., Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*, 2009. 301(9): p. 937-44.
 91. Vaduganathan, M., et al., Efficacy and Safety of Proton-Pump Inhibitors in High-Risk Cardiovascular Subsets of the COGENT Trial. *Am J Med*, 2016. 129(9): p. 1002-5.
 92. Bundhun, P.K., et al., Is the concomitant use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty?: a systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012 - 2016). *BMC Cardiovasc Disord*, 2017. 17(1): p. 3.
 93. Tan, J.M., et al., The Association between Proton Pump Inhibitors and Myocardial Infarction: What Do Food and Drug Administration Data Tell Us? *J Res Pharm Pract*, 2019. 8(3): p. 123-128.
 94. Park, J.J., et al., CYP3A4 genetic status may be associated with increased vulnerability to the inhibitory effect of calcium-channel blockers on clopidogrel. *Circ J*, 2013. 77(5): p. 1289-96.

95. Parodi, G., et al., Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015. 8(1).
96. Lev, E.I., et al., Effect of caffeine on platelet inhibition by clopidogrel in healthy subjects and patients with coronary artery disease. *Am Heart J*, 2007. 154(4): p. 694 e1-7.
97. Lemesle, G., et al., High on-treatment platelet reactivity with ticagrelor versus prasugrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2015. 13(6): p. 931-42.
98. Aradi, D., et al., Efficacy and safety of intensified antiplatelet therapy on the basis of platelet reactivity testing in patients after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2013. 167(5): p. 2140-8.
99. Brar, S.S., et al., Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. A collaborative meta-analysis of individual participant data. *J Am Coll Cardiol*, 2011. 58(19): p. 1945-54.
100. Price, M.J., et al., Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*, 2011. 305(11): p. 1097-105.
101. Trenk, D., 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: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol*, 2012. 59(24): p. 2159-64.
102. Collet, J.P., et al., Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*, 2012. 367(22): p. 2100-9.
103. Cuisset, T., et al., Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J*, 2017. 38(41): p. 3070-3078.
104. Deharo, P., et al., Benefit of Switching Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome According to On-Treatment Platelet Reactivity: The TOPIC-VASP Pre-Specified Analysis of the TOPIC Randomized Study. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017. 10(24): p. 2560-2570.

105. Sibbing, D., et al., Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*, 2017. 390(10104): p. 1747-1757.
106. Motwani, J.G. and E.J. Topol, Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation*, 1998. 97(9): p. 916-31.
107. Zimmermann, N., E. Gams, and T. Hohlfeld, Aspirin in coronary artery bypass surgery: new aspects of and alternatives for an old antithrombotic agent. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008. 34(1): p. 93-108.
108. Hastings, S., P. Myles, and D. McIlroy, Aspirin and coronary artery surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*, 2015. 115(3): p. 376-85.
109. Myles, P.S., et al., Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *N Engl J Med*, 2017. 376(2): p. 136-148.
110. Fox, K.A., et al., Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation*, 2004. 110(10): p. 1202-8.
111. Hansson, E.C., et al., Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. *Eur Heart J*, 2016. 37(2): p. 189-97.
112. Smith, P.K., et al., Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: risk-adjusted retrospective data analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2012. 60(5): p. 388-96.
113. Goodnough, L.T., et al., Transfusion outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting treated with prasugrel or clopidogrel: TRITON-TIMI 38 retrospective data analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013. 145(4): p. 1077-1082 e4.
114. Sousa-Uva, M., et al., Expert position paper on the management of antiplatelet therapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J*, 2014. 35(23): p. 1510-4.
115. Held, C., et al., Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2011. 57(6): p. 672-84.

116. Gurbel, P.A., 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*, 2009. 120(25): p. 2577-85.
117. Gherli, R., et al., Safety of Preoperative Use of Ticagrelor With or Without Aspirin Compared With Aspirin Alone in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *JAMA Cardiol*, 2016. 1(8): p. 921-928.
118. Savonitto, S., et al., Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth*, 2010. 104(3): p. 285-91.
119. Angiolillo, D.J., et al., Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2012. 307(3): p. 265-74.
120. Mangano, D.T. and G. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research, Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med*, 2002. 347(17): p. 1309-17.
121. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*, 1994. 308(6921): p. 81-106.
122. Goldman, S., et al., Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation*, 1988. 77(6): p. 1324-32.
123. Goldman, S., et al., Saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass surgery and effects of antiplatelet therapy. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation*, 1989. 80(5): p. 1190-7.
124. Goldman, S., et al., Long-term graft patency (3 years) after coronary artery surgery. Effects of aspirin: results of a VA Cooperative study. *Circulation*, 1994. 89(3): p. 1138-43.
125. Goldman, S., et al., Starting aspirin therapy after operation. Effects on early graft patency. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Circulation*, 1991. 84(2): p. 520-6.

126. Gavaghan, T.P., V. GebSKI, and D.W. Baron, Immediate postoperative aspirin improves vein graft patency early and late after coronary artery bypass graft surgery. A placebo-controlled, randomized study. *Circulation*, 1991. 83(5): p. 1526-33.
127. Eagle, K.A., et al., ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation*, 2004. 110(14): p. e340-437.
128. Fremes, S.E., et al., Optimal antithrombotic therapy following aortocoronary bypass: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1993. 7(4): p. 169-80.
129. Sousa-Uva, M., et al., 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018. 53(1): p. 5-33.
130. Lim, E., et al., Indirect comparison meta-analysis of aspirin therapy after coronary surgery. *BMJ*, 2003. 327(7427): p. 1309.
131. Patrono, C., et al., Platelet-active drugs : the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest*, 2001. 119(1 Suppl): p. 39S-63S.
132. Zimmermann, N., et al., Is cardiopulmonary bypass a reason for aspirin resistance after coronary artery bypass grafting? *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005. 27(4): p. 606-10.
133. Poston, R.S., et al., Endothelial injury and acquired aspirin resistance as promoters of regional thrombin formation and early vein graft failure after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006. 131(1): p. 122-30.
134. Kempfert, J., et al., Postoperative development of aspirin resistance following coronary artery bypass. *Eur J Clin Invest*, 2009. 39(9): p. 769-74.
135. Sanioglu, S., et al., Aspirin resistance after CABG. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2009. 57(5): p. 281-5.
136. Mannacio, V.A., et al., Aspirin plus clopidogrel for optimal platelet inhibition following off-pump coronary artery bypass surgery: results from the CRYSSA (prevention of Coronary arteRY bypaSS occlusion After off-pump procedures) randomised study. *Heart*, 2012. 98(23): p. 1710-5.
137. Weerasinghe, A. and K.M. Taylor, The platelet in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1998. 66(6): p. 2145-52.
138. Zimmermann, N., et al., Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation*, 2003. 108(5): p. 542-7.
139. Zimmermann, N., et al., Aspirin-induced platelet inhibition in patients undergoing cardiac surgery. *Platelets*, 2007. 18(7): p. 528-34.

140. Muriithi, E.W., et al., Heparin-induced platelet dysfunction and cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 2000. 69(6): p. 1827-32.
141. Yilmaz, M.B., et al., Late saphenous vein graft occlusion in patients with coronary bypass: possible role of aspirin resistance. *Thromb Res*, 2005. 115(1-2): p. 25-9.
142. Gluckman, T.J., et al., Effects of aspirin responsiveness and platelet reactivity on early vein graft thrombosis after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2011. 57(9): p. 1069-77.
143. Bach, J., et al., The impact of intravenous aspirin administration on platelet aspirin resistance after on-pump coronary artery bypass surgery. *Platelets*, 2009. 20(3): p. 150-7.
144. Kulik, A., et al., Aspirin plus clopidogrel versus aspirin alone after coronary artery bypass grafting: the clopidogrel after surgery for coronary artery disease (CASCADE) Trial. *Circulation*, 2010. 122(25): p. 2680-7.
145. Sun, J.C., et al., Randomized trial of aspirin and clopidogrel versus aspirin alone for the prevention of coronary artery bypass graft occlusion: the Preoperative Aspirin and Postoperative Antiplatelets in Coronary Artery Bypass Grafting study. *Am Heart J*, 2010. 160(6): p. 1178-84.
146. Gasparovic, H., et al., Impact of dual antiplatelet therapy on outcomes among aspirin-resistant patients following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*, 2014. 113(10): p. 1660-7.
147. Gao, G., et al., Aspirin plus clopidogrel therapy increases early venous graft patency after coronary artery bypass surgery a single-center, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010. 56(20): p. 1639-43.
148. Deo, S.V., et al., Dual anti-platelet therapy after coronary artery bypass grafting: is there any benefit? A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg*, 2013. 28(2): p. 109-16.
149. Nocerino, A.G., S. Achenbach, and A.J. Taylor, Meta-analysis of effect of single versus dual antiplatelet therapy on early patency of bypass conduits after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*, 2013. 112(10): p. 1576-9.
150. Verma, S., et al., Should dual antiplatelet therapy be used in patients following coronary artery bypass surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Surg*, 2015. 15: p. 112.
151. Agarwal, N., et al., Meta-Analysis of Aspirin Versus Dual Antiplatelet Therapy Following Coronary Artery Bypass Grafting. *Am J Cardiol*, 2018. 121(1): p. 32-40.

152. Cardoso, R., et al., Dual versus single antiplatelet therapy after coronary artery bypass graft surgery: An updated meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2018. 269: p. 80-88.
153. Lopes, R.D., et al., Relationship between vein graft failure and subsequent clinical outcomes after coronary artery bypass surgery. *Circulation*, 2012. 125(6): p. 749-56.
154. Solo, K., et al., Antithrombotic treatment after coronary artery bypass graft surgery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 2019. 367: p. 15476.
155. Lamy, A., et al., Rivaroxaban, Aspirin, or Both to Prevent Early Coronary Bypass Graft Occlusion: The COMPASS-CABG Study. *J Am Coll Cardiol*, 2019. 73(2): p. 121-130.
156. Larsen, J.M. and J. Ravkilde, Acute coronary angiography in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest--a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*, 2012. 83(12): p. 1427-33.
157. Anyfantakis, Z.A., et al., Acute coronary angiographic findings in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am Heart J*, 2009. 157(2): p. 312-8.
158. Nolan, J.P., et al., European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation*, 2015. 95: p. 202-22.
159. Hypothermia after Cardiac Arrest Study, G., Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*, 2002. 346(8): p. 549-56.
160. Bernard, S.A., et al., Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*, 2002. 346(8): p. 557-63.
161. Nolan, J.P., et al., Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*, 2003. 108(1): p. 118-21.
162. Rosomoff, H.L. and D.A. Holaday, Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am J Physiol*, 1954. 179(1): p. 85-8.
163. Lanier, W.L., Cerebral metabolic rate and hypothermia: their relationship with ischemic neurologic injury. *J Neurosurg Anesthesiol*, 1995. 7(3): p. 216-21.
164. Janata, A. and M. Holzer, Hypothermia after cardiac arrest. *Prog Cardiovasc Dis*, 2009. 52(2): p. 168-79.
165. Michelson, A.D., et al., Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia in vivo and in vitro. *Thromb Haemost*, 1994. 71(5): p. 633-40.

166. Straub, A., et al., Critical temperature ranges of hypothermia-induced platelet activation: possible implications for cooling patients in cardiac surgery. *Thromb Haemost*, 2007. 97(4): p. 608-16.
167. Scharbert, G., et al., Mild and moderate hypothermia increases platelet aggregation induced by various agonists: a whole blood in vitro study. *Platelets*, 2010. 21(1): p. 44-8.
168. Van Poucke, S., et al., Hypothermia: effects on platelet function and hemostasis. *Thromb J*, 2014. 12(1): p. 31.
169. Xavier, R.G., et al., Enhanced platelet aggregation and activation under conditions of hypothermia. *Thromb Haemost*, 2007. 98(6): p. 1266-75.
170. Tortorici, M.A., P.M. Kochanek, and S.M. Poloyac, Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: A focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Crit Care Med*, 2007. 35(9): p. 2196-204.
171. Eyileten, C., et al., Effectiveness of Antiplatelet Drugs Under Therapeutic Hypothermia: A Comprehensive Review. *Clin Pharmacol Ther*, 2019. 106(5): p. 993-1005.
172. Michelson, A.D., et al., The effects of aspirin and hypothermia on platelet function in vivo. *Br J Haematol*, 1999. 104(1): p. 64-8.
173. Rinder, C.S., et al., Aspirin does not inhibit adenosine diphosphate-induced platelet alpha-granule release. *Blood*, 1993. 82(2): p. 505-12.
174. Ferreiro, J.L., et al., Impact of mild hypothermia on platelet responsiveness to aspirin and clopidogrel: an in vitro pharmacodynamic investigation. *J Cardiovasc Transl Res*, 2014. 7(1): p. 39-46.
175. Pruller, F., et al., Impaired aspirin-mediated platelet function inhibition in resuscitated patients with acute myocardial infarction treated with therapeutic hypothermia: a prospective, observational, non-randomized single-centre study. *Ann Intensive Care*, 2018. 8(1): p. 28.
176. Llitjos, J.F., et al., Impaired biological response to aspirin in therapeutic hypothermia comatose patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*, 2016. 105: p. 16-21.
177. Bjelland, T.W., et al., Antiplatelet effect of clopidogrel is reduced in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation*, 2010. 81(12): p. 1627-31.

178. Souckova, L., et al., Impaired bioavailability and antiplatelet effect of high-dose clopidogrel in patients after cardiopulmonary resuscitation (CPR). *Eur J Clin Pharmacol*, 2013. 69(3): p. 309-17.
179. Osmancik, P., et al., A comparison of the VASP index between patients with hemodynamically complicated and uncomplicated acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010. 75(2): p. 158-66.
180. Ibrahim, K., et al., High rates of prasugrel and ticagrelor non-responder in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation*, 2014. 85(5): p. 649-56.
181. Bednar, F., et al., Antiplatelet efficacy of P2Y12 inhibitors (prasugrel, ticagrelor, clopidogrel) in patients treated with mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest due to acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*, 2016. 41(4): p. 549-55.
182. Kaufmann, J., et al., Clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics in out-of-hospital cardiac arrest patients with acute coronary syndrome undergoing target temperature management. *Resuscitation*, 2016. 102: p. 63-9.
183. Polderman, K.H., Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med*, 2009. 37(7 Suppl): p. S186-202.
184. Grimaldi, D., et al., Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients. *Resuscitation*, 2013. 84(1): p. 60-5.
185. Nguyen, T.A., J.G. Diodati, and C. Pharand, Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*, 2005. 45(8): p. 1157-64.
186. Rollini, F., et al., Crushed Prasugrel Tablets in Patients With STEMI Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: The CRUSH Study. *J Am Coll Cardiol*, 2016. 67(17): p. 1994-2004.
187. Parodi, G., et al., Ticagrelor crushed tablets administration in STEMI patients: the MOJITO study. *J Am Coll Cardiol*, 2015. 65(5): p. 511-2.
188. Ratcovich, H., et al., The effect of Ticagrelor administered through a nasogastric tube to COMAtose patients undergoing acute percutaneous coronary intervention: the TICOMA study. *EuroIntervention*, 2017. 12(14): p. 1782-1788.
189. Moudgil, R., et al., Superiority of ticagrelor over clopidogrel in patients after cardiac arrest undergoing therapeutic hypothermia. *Can J Cardiol*, 2014. 30(11): p. 1396-9.
190. Steblovnik, K., et al., Ticagrelor Versus Clopidogrel in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest Undergoing Percutaneous Coronary Intervention and Hypothermia: A Randomized Study. *Circulation*, 2016. 134(25): p. 2128-2130.

191. Uminska, J.M., et al., Impact of mild therapeutic hypothermia on bioavailability of ticagrelor in patients with acute myocardial infarction after out-of-hospital cardiac arrest. *Cardiol J*, 2019.
192. Tilemann, L.M., et al., Efficacy of enteral ticagrelor in hypothermic patients after out-of-hospital cardiac arrest. *Clin Res Cardiol*, 2016. 105(4): p. 332-40.
193. Kander, T., et al., Platelet aggregation and clot formation in comatose survivors of cardiac arrest treated with induced hypothermia and dual platelet inhibition with aspirin and ticagrelor; a prospective observational study. *Crit Care*, 2014. 18(5): p. 495.
194. Flierl, U., et al., Platelet inhibition with prasugrel in patients with acute myocardial infarction undergoing therapeutic hypothermia after cardiopulmonary resuscitation. *Thromb Haemost*, 2016. 115(5): p. 960-8.
195. Orban, M., et al., The impact of therapeutic hypothermia on on-treatment platelet reactivity and clinical outcome in cardiogenic shock patients undergoing primary PCI for acute myocardial infarction: Results from the ISAR-SHOCK registry. *Thromb Res*, 2015. 136(1): p. 87-93.
196. Penela, D., et al., Hypothermia in acute coronary syndrome: brain salvage versus stent thrombosis? *J Am Coll Cardiol*, 2013. 61(6): p. 686-7.
197. Joffre, J., et al., Stent thrombosis: an increased adverse event after angioplasty following resuscitated cardiac arrest. *Resuscitation*, 2014. 85(6): p. 769-73.
198. Gouffran, G., et al., Stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: Are the new P2Y12 inhibitors really more effective than clopidogrel? *Resuscitation*, 2016. 98: p. 73-8.
199. Jimenez-Britez, G., et al., Out-of-hospital cardiac arrest and stent thrombosis: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with primary percutaneous coronary intervention under mild therapeutic hypothermia. *Resuscitation*, 2017. 114: p. 141-145.
200. Rosillo, S.O., et al., Is therapeutic hypothermia a risk factor for stent thrombosis? *J Am Coll Cardiol*, 2014. 63(9): p. 939-40.
201. Casella, G., et al., Combining therapeutic hypothermia and emergent coronary angiography in out-of-hospital cardiac arrest survivors: Optimal post-arrest care for the best patient. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2015. 4(6): p. 579-88.
202. Shah, N., et al., Therapeutic Hypothermia and Stent Thrombosis: A Nationwide Analysis. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016. 9(17): p. 1801-11.

203. Vaduganathan, M., et al., Cangrelor Use in Cardiogenic Shock: A Single-Center Real-World Experience. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017. 10(16): p. 1712-1714.
204. Droppa, M., et al., Impact of Intravenous P2Y12-Receptor Inhibition with Cangrelor in Patients Presenting with Acute Coronary Syndrome and Cardiogenic Shock - a Case Series. *Cell Physiol Biochem*, 2017. 42(4): p. 1336-1341.
205. Droppa, M., et al., Cangrelor in cardiogenic shock and after cardiopulmonary resuscitation: A global, multicenter, matched pair analysis with oral P2Y12 inhibition from the IABP-SHOCK II trial. *Resuscitation*, 2019. 137: p. 205-212.
206. Pruller, F., et al., Cangrelor Induces More Potent Platelet Inhibition without Increasing Bleeding in Resuscitated Patients. *J Clin Med*, 2018. 7(11).
207. Fiore, M., et al., Optimal platelet inhibition with cangrelor in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Resuscitation*, 2018. 130: p. e1-e2.
208. Qamar, A. and D.L. Bhatt, Current status of data on cangrelor. *Pharmacol Ther*, 2016. 159: p. 102-9.

Seznam publikací autora

A01. Články v časopisech s IF

Celkem 22 publikací, 6x první autor

2017

KROUPA, Josef; KNOT, Jiří; ULMAN, Jaroslav; **BEDNÁŘ, František**; DOHNALOVÁ, Alena; MOŤOVSKÁ, Zuzana (K): Characteristics and Survival Determinants in Patients After Out-of-Hospital Cardiac Arrest in The Era of 24/7 Coronary Intervention Facilities. *Heart, Lung and Circulation*, 2017, **26**(8): 799-807. DOI: [10.1016/j.hlc.2016.11.012](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.11.012). (původní)

IF: **1.921/2017**; Poslední známý IF časopisu: 2.078/2018

WoS ID: [000406092100017](https://www.scopus.com/search/form.do?rank=0&select=author&id=000406092100017) Scopus ID: [2-s2.0-85009809447](https://www.scopus.com/search/form.do?rank=0&select=author&id=2-s2.0-85009809447) PubMed ID: [28111177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28111177/)

KROUPA, Josef; KNOT, Jiří; ULMAN, Jaroslav; **BEDNÁŘ, František**; DOHNALOVÁ, Alena; MOŤOVSKÁ, Zuzana (K): Clinical and laboratory predictors of Infectious Complications in patients after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Journal of Critical Care*, 2017, **42**(December): 85-91. DOI: [10.1016/j.jcrc.2017.07.010](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.07.010). (původní)

IF: **2.872/2017**; Poslední známý IF časopisu: 2.783/2018

WoS ID: [000418520500016](https://www.scopus.com/search/form.do?rank=0&select=author&id=000418520500016) Scopus ID: [2-s2.0-85030689029](https://www.scopus.com/search/form.do?rank=0&select=author&id=2-s2.0-85030689029) PubMed ID: [28700964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28700964/)

ROSA, Ján (K); WIDIMSKÝ, Petr; WALDAUF, Petr; ZELINKA, Tomáš; PETRÁK, Ondřej; TÁBORSKÝ, Miloš; BRANNY, Marian; TOUŠEK, Petr; ČURILA, Karol; LAMBERT, Lukáš; **BEDNÁŘ, František**; HOLAJ, Robert; ŠTRAUCH, Branislav; VÁCLAVÍK, Jan; KOCIÁNOVÁ, Eva; NYKL, Igor; JIRAVSKÝ, Otakar; RAPPOVÁ, Gabriela; INDRA, Tomáš; KRÁTKÁ, Zuzana; WIDIMSKÝ, Jiří: Renal denervation in comparison with intensified pharmacotherapy in true resistant hypertension: 2-year outcomes of randomized PRAGUE-15 study. *Journal of Hypertension*, 2017, **35**(5): 1093-1099. DOI: [10.1097/HJH.0000000000001257](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001257). (původní)

IF: **4.099/2017**; Poslední známý IF časopisu: 4.209/2018

WoS ID: [000401265800026](https://www.scopus.com/search/form.do?rank=0&select=author&id=000401265800026) Scopus ID: [2-s2.0-85010874853](https://www.scopus.com/search/form.do?rank=0&select=author&id=2-s2.0-85010874853) PubMed ID: [28118281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28118281/)

SULŽENKO, Jakub; TOUŠEK, Petr (K); KOČKA, Viktor; **BEDNÁŘ, František**; LÍNKOVÁ, Hana; PETR, Róbert; LABOŠ, Marek; WIDIMSKÝ, Petr: Degenerative changes and immune response after

MOŽOVSKÁ, Zuzana (K); ONDRÁKOVÁ, Martina; **BEDNÁŘ, František**; KNOT, Jiří; ULMAN, Jaroslav; MALÝ, Marek: Selection of P2Y12 antagonist, treatment initiation, and predictors of high on-treatment platelet reactivity in a "Real World" registry. *Thrombosis Research*, 2015, **135**(6): 1093-1099. DOI: [10.1016/j.thromres.2015.04.014](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.04.014). (původní)

IF: **2.320/2015**; Poslední známý IF časopisu: 3.266/2018

WoS ID: [000354497300011](https://www.scopus.com/authors/details/authorsID?authorID=000354497300011) Scopus ID: [2-s2.0-84929503625](https://scopus.com/urn/sid:2-s2.0-84929503625) PubMed ID: [25917561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25917561/)

ROSA, Ján (K); WIDIMSKÝ, Petr; TOUŠEK, Petr; PETRÁK, Ondřej; ČURILA, Karol; WALDAUF, Petr; **BEDNÁŘ, František**; ZELINKA, Tomáš; HOLAJ, Robert; ŠTRAUCH, Branislav; ŠOMLÓOVÁ, Zuzana; TÁBORSKÝ, Miloš; VÁCLAVÍK, Jan; KOCIÁNOVÁ, Eva; BRANNY, Marian; NYKL, Igor; JIRAVSKÝ, Otakar; WIDIMSKÝ-JR, Jiří: Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension*, 2015, **65**(2): 407-413. DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04019](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04019). (původní)

IF: **6.350/2015**; Poslední známý IF časopisu: 7.017/2018

WoS ID: [000347474100029](https://www.scopus.com/authors/details/authorsID?authorID=000347474100029) Scopus ID: [2-s2.0-84921596261](https://scopus.com/urn/sid:2-s2.0-84921596261) PubMed ID: [25421981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25421981/)

2013

PAULŮ, Petra (K); OSMANČÍK, Pavel; TOUŠEK, Petr; MINÁRIK, Marek; BENEŠOVÁ, Lucie; MOŽOVSKÁ, Zuzana; **BEDNÁŘ, František**; KOČKA, Viktor; WIDIMSKÝ, Petr: Lack of association between clopidogrel responsiveness tested using point-of-care assay and prognosis of patients with coronary artery disease. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2013, **36**(1): 1-6. DOI: [10.1007/s11239-012-0813-8](https://doi.org/10.1007/s11239-012-0813-8). (původní)

IF: **2.039/2013**; Poslední známý IF časopisu: 2.941/2018

WoS ID: [000320442000001](https://www.scopus.com/authors/details/authorsID?authorID=000320442000001) Scopus ID: [2-s2.0-84879240884](https://scopus.com/urn/sid:2-s2.0-84879240884) PubMed ID: [23054463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23054463/)

SADÍLKOVÁ, Lenka (K); PALUCH, Zoltán; MOTTLOVÁ, Jiřina; **BEDNÁŘ, František**; ALUŠÍK, Štefan: The effect of selected pre-analytical phase variables on plasma thromboxane A2 measurements in humans. *International Journal of Laboratory Hematology*, 2013, **35**(1): 92-100. DOI: [10.1111/j.1751-553X.2012.01458.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-553X.2012.01458.x). (původní)

IF: **1.870/2013**; Poslední známý IF časopisu: 2.073/2018

WoS ID: [000316146100018](https://www.scopus.com/authors/details/authorsID?authorID=000316146100018) Scopus ID: [2-s2.0-84872272116](https://scopus.com/urn/sid:2-s2.0-84872272116) PubMed ID: [22908995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22908995/)

2012

BEDNÁŘ, František; TENCER, Tomáš; PLÁŠIL, Petr; PALUCH, Zoltán; SADÍLKOVÁ, Lenka; PRŮCHA, Miroslav; KOPA, Miloš: Evaluation of Aspirin's Effect on Platelet Function Early After Coronary Artery Bypass Grafting. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2012, **26**(4): 575-580. DOI: [10.1053/j.jvca.2011.12.004](https://doi.org/10.1053/j.jvca.2011.12.004). (původní)

IF: **1.448/2012**; Poslední známý IF časopisu: 1.882/2018

WoS ID: [000306448500007](https://www.scopus.com/authors/details/authorsid?authorid=000306448500007) Scopus ID: [2-s2.0-84863492797](https://scopus.com/urn/urn:uid:2-s2.0-84863492797) PubMed ID: [22281116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22281116/)

SADÍLKOVÁ, Lenka; PALUCH, Zoltán; MOTTLOVÁ, Jiřina; **BEDNÁŘ, František**; ALUŠÍK, Štefan: The purification step is not crucial in EIA measurements of thromboxane B2 and 11-dehydrothromboxane B2 in human plasma. *Clinical Laboratory*, 2012, **58**(1-2): 177-183. (původní)

IF: **0.920/2012**; Poslední známý IF časopisu: 0.955/2018

WoS ID: [000300339200024](https://www.scopus.com/authors/details/authorsid?authorid=000300339200024) Scopus ID: [2-s2.0-84857403103](https://scopus.com/urn/urn:uid:2-s2.0-84857403103) PubMed ID: [22372363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22372363/)

2009

BEDNÁŘ, František (K); OSMANČÍK, Pavel; HLAVIČKA, Jan; JEDLIČKOVÁ, Věra; PALUCH, Zoltán; VANĚK, Tomáš: Aspirin is insufficient in inhibition of platelet aggregation and thromboxane formation early after coronary artery bypass surgery. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2009, **27**(4): 394-399. DOI: [10.1007/s11239-008-0225-y](https://doi.org/10.1007/s11239-008-0225-y). (původní)

IF: **1.846/2009**; Poslední známý IF časopisu: 2.941/2018

WoS ID: [000266009400005](https://www.scopus.com/authors/details/authorsid?authorid=000266009400005) Scopus ID: [2-s2.0-67349240146](https://scopus.com/urn/urn:uid:2-s2.0-67349240146) PubMed ID: [18449473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18449473/)

2008

BEDNÁŘ, František (K); OSMANČÍK, Pavel; VANĚK, Tomáš; MÓCIKOVÁ, Heidi; JAREŠ, Martin; STRAKA, Zbyněk; WIDIMSKÝ, Petr: Platelet activity and aspirin efficacy after off-pump compared with on-pump coronary artery bypass surgery: Results from the prospective randomized trial PRAGUE 11 - Coronary Artery Bypass and Reactivity of Thrombocytes CABARET). *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2008, **136**(4): 1054-1060. DOI: [10.1016/j.jtcvs.2008.03.052](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.03.052). (původní)

IF: **3.037/2008**; Poslední známý IF časopisu: 5.261/2018

WoS ID: [000260314800036](https://www.scopus.com/authors/details/authorsid?authorid=000260314800036) Scopus ID: [2-s2.0-54149116512](https://scopus.com/urn/urn:uid:2-s2.0-54149116512) PubMed ID: [18954649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18954649/)

OSMANČÍK, Pavel (K); **BEDNÁŘ, František**; PAVKOVÁ, Leona; TOUŠEK, Petr; ŠTROS, Petr; JIRÁSEK, Karel: Higher platelet activity is present in patients with restenosis after percutaneous coronary

intervention compared with patients with an occlusion of coronary artery bypass graft. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 2008, **19**(8): 807-812. DOI: [10.1097/MBC.0b013e3283169223](https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e3283169223). (původní)

IF: **1.398/2008**; Poslední známý IF časopisu: 1.120/2018

WoS ID: [000261263600009](https://www WoS.org/lookup/doi/10.1097/MBC.0b013e3283169223) Scopus ID: [2-s2.0-57149096915](https://www Scopus.org/lookup/doi/10.1097/MBC.0b013e3283169223) PubMed ID: [19002048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19002048/)

2007

JAREŠ, Martin (K); VANĚK, Tomáš; **BEDNÁŘ, František**; MALÝ, Marek; ŠNIRCOVÁ, Jana; STRAKA, Zbyněk: Off-pump versus on pump coronary artery surgery. Identification of fibrinolysis using rotation thromboelastography; A preliminary, prospective, randomized study. *International Heart Journal*, 2007, **48**(1): 57-67. DOI: [10.1536/ihj.48.57](https://doi.org/10.1536/ihj.48.57). (původní)

IF: **0.929/2007**; Poslední známý IF časopisu: 2.226/2018

WoS ID: [000245566900006](https://www WoS.org/lookup/doi/10.1536/ihj.48.57) Scopus ID: [2-s2.0-34047156183](https://www Scopus.org/lookup/doi/10.1536/ihj.48.57) PubMed ID: [17379979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17379979/)

OSMANČÍK, Pavel (K); **BEDNÁŘ, František**; MÓCIKOVÁ, Heidi; ŠTROS, Petr; JIRÁSEK, Karel; STRAKA, Zbyněk; WIDIMSKÝ, Petr: The comparison of platelet activity between patients with patent vs. occluded coronary artery bypass grafts. *Thrombosis Research*, 2007, **120**(4): 523-529. DOI: [10.1016/j.thromres.2006.12.017](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2006.12.017). (původní)

IF: **2.038/2007**; Poslední známý IF časopisu: 3.266/2018

WoS ID: [000249170400011](https://www WoS.org/lookup/doi/10.1016/j.thromres.2006.12.017) Scopus ID: [2-s2.0-34548668628](https://www Scopus.org/lookup/doi/10.1016/j.thromres.2006.12.017) PubMed ID: [17303221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17303221/)

OSMANČÍK, Pavel (K); **BEDNÁŘ, František**; MÓCIKOVÁ, Heidi: Glycemia, triglycerides and disease severity are best associated with higher platelet activity in patients with stable coronary artery disease. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2007, **24**(2): 105-107. DOI: [10.1007/s11239-006-9038-z](https://doi.org/10.1007/s11239-006-9038-z). (původní)

IF: **1.432/2007**; Poslední známý IF časopisu: 2.941/2018

WoS ID: [000248794000004](https://www WoS.org/lookup/doi/10.1007/s11239-006-9038-z) Scopus ID: [2-s2.0-38449118230](https://www Scopus.org/lookup/doi/10.1007/s11239-006-9038-z) PubMed ID: [17308964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17308964/)

2003

BEDNÁŘ, František; WIDIMSKÝ, Petr; KRUPIČKA, Jiří; GROCH, Ladislav; ASCHERMANN, Michael; ŽELÍZKO, Michael: Interhospital transport for primary angioplasty improves the long-term outcome of acute myocardial infarction compared with immediate thrombolysis in the nearest hospital (one-year follow-up of the PRAGUE-1 study). *Canadian Journal of Cardiology*, 2003, **19**(10): 1133-1137. (původní)

IF: 1.369/2003; Poslední známý IF časopisu: 5.592/2018

WoS ID: [000185673100005](#) Scopus ID: [2-s2.0-0142088575](#) PubMed ID: [14532938](#)

KRUPIČKA, Jiří; WIDIMSKÝ, Petr; NECHVÁTAL, Libor; **BEDNÁŘ, František**; LÍNKOVÁ, Hana; GREGOR, Pavel; GROCH, Ladislav; ŽELÍZKO, Michael; ASCHERMANN, Michael: Inter-hospital transport for primary angioplasty does not compromise left ventricular function: Six-month echocardiographic follow-up of the PRAGUE 1 Study. *Japanese Heart Journal*, 2003, **44**(3): 313-322. DOI: [10.1536/jhj.44.313](#). (původní)

IF: 0.300/2003; Poslední známý IF časopisu: 1.076/2006

WoS ID: [000183871400002](#) Scopus ID: [2-s2.0-0037492591](#) PubMed ID: [12825799](#)

2000

WIDIMSKÝ, Petr; GROCH, Ladislav; ŽELÍZKO, Michael; ASCHERMANN, Michael; **BEDNÁŘ, František**; SURYAPRANATA, Harry: Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory: The PRAGUE Study. *European Heart Journal*, 2000, **21**(10): 823-831. DOI: [10.1053/euhj.1999.1993](#). (původní)

IF: 3.840/2000; Poslední známý IF časopisu: 23.239/2018

WoS ID: [000086938800011](#) Scopus ID: [2-s2.0-0034053556](#) PubMed ID: [10781354](#)

A02. Články cizojazyčné bez IF

Celkem 5 publikací, 2x první autor

2014

BEDNÁŘ, František; MOŽOVSKÁ, Zuzana (K); OSMANČÍK, Pavel; KOPA, Miloš; MARINOV, Iuri; KROUPA, Josef: Antiplatelet effect of prasugrel and clopidogrel in hypothermic patients after cardiac arrest for acute myocardial infarction. *Experimental & Clinical Cardiology*, 2014, **20**(8): 2994-3015. (původní)

Scopus ID: [2-s2.0-84905988449](#)

2013

TOUŠEK, Petr (K); KOČKA, Viktor; SULŽENKO, Jakub; **BEDNÁŘ, František**; LÍNKOVÁ, Hana; WIDIMSKÝ, Petr: Pharmacodynamic effect of clopidogrel in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *BioMed Research International*, 2013, (June): Article 386074. DOI: [10.1155/2013/386074](https://doi.org/10.1155/2013/386074). (původní)

WoS ID: [000322479300001](https://www.webofscience.com/webofquery?keyphrase=000322479300001) Scopus ID: [2-s2.0-84881511262](https://www.scopus.com/search/auth/mapping?eid=2-s2.0-84881511262) PubMed ID: [23956980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23956980/)

2012

TOUŠEK, Petr (K); KOČKA, Viktor; **BEDNÁŘ, František**; DVOŘÁČEK, Miroslav; VLČEK, Libor; BULVAS, Miroslav; LÍNKOVÁ, Hana; SULŽENKO, Jakub; WIDIMSKÝ, Petr: Right subclavian approach in transcatheter aortic valve implantation using the CoreValve prosthesis. *Cor et Vasa*, 2012, **54**(5): e326-e328. DOI: [10.1016/j.crvasa.2012.08.002](https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2012.08.002). (kazuistika)

Scopus ID: [2-s2.0-84865440900](https://www.scopus.com/search/auth/mapping?eid=2-s2.0-84865440900)

2003

BEDNÁŘ, František; WIDIMSKÝ, Petr; GROCH, Ladislav; ASCHERMANN, Michael; ŽELÍZKO, Michael; KRUPÍČKA, Jiří: Acute Myocardial Infarction Complicated by Early Onset of Heart Failure: Safety and Feasibility of Interhospital Transfer for Coronary Angioplasty. Subanalysis of Killip II-IV Patients from the PRAGUE-1 Study. *Journal of Interventional Cardiology*, 2003, **16**(3): 201-208. DOI: [10.1034/j.1600-0854.2003.8047.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0854.2003.8047.x). (původní)

Scopus ID: [2-s2.0-0037864151](https://www.scopus.com/search/auth/mapping?eid=2-s2.0-0037864151) PubMed ID: [12800397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12800397/)

WIDIMSKÝ, Petr; GROCH, Ladislav; **BEDNÁŘ, František**; VORÁČ, David; ŽELÍZKO, Michael; ASCHERMANN, Michael; BRANNY, Marian; ŠTÁSEK, Josef; FORMÁNEK, Pavel; BUDĚŠÍNSKÝ, Tomáš: Meta-analysis of the PRAGUE 1 + 2 studies. *Cor et Vasa*, 2003, **45**(6): 130-133. (původní)

A03. Články v českém nebo slovenském jazyce bez IF

Celkem 8 publikací, 2x první autor

2016

ROSA, Ján; WIDIMSKÝ, Petr; WALDAUF, Petr; LAMBERT, Lukáš; ZELINKA, Tomáš; TÁBORSKÝ, Miloš; BRANNY, Marian; TOUŠEK, Petr; PETRÁK, Ondřej; ČURILA, Karol; **BEDNÁŘ, František**; HOLAJ, Robert; ŠTRAUCH, Branislav; VÁCLAVÍK, Jan; NYKL, Igor; KRÁTKÁ, Zuzana; KOCIÁNOVÁ, Eva; JIRAVSKÝ, Otakar; RAPPOVÁ, Gabriela; INDRA, Tomáš; WIDIMSKÝ-JR, Jiří (K): Role přidání spironolaktonu a renální denervace u "true-resistant" hypertenze. Roční výsledky randomizované Studie PRAGUE-15. *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*, 2016, **5**(1): 21-22. (jiný)

2015

ROSA, Ján; WIDIMSKÝ, Petr; TOUŠEK, Petr; PETRÁK, Ondřej; ČURILA, Karol; WALDAUF, Petr; **BEDNÁŘ, František**; ZELINKA, Tomáš; HOLAJ, Robert; ŠTRAUCH, Branislav; ŠOMLÓOVÁ, Zuzana; TÁBORSKÝ, Miloš; VÁCLAVÍK, Jan; KOCIÁNOVÁ, Eva; BRANNY, Marian; NYKL, Igor; JIRAVSKÝ, Otakar; WIDIMSKÝ-JR, Jiří (K): Randomizované srovnání renální denervace s intenzifikovanou farmakologickou léčbou včetně spironolaktonu u osob s pravou rezistencí hypertenzí. 6-ti měsíční výsledky studie PRAGUE-15. *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*, 2015, **4**(1): 24-26. (jiný)

2010

BEDNÁŘ, František; OSMANČÍK, Pavel; VANĚK, Tomáš; WIDIMSKÝ, Petr: Aspirinová rezistence po aortokoronárním bypassu. *Cor et Vasa*, 2010, **52**(Suppl. 1): 52-58. (přehledový)

KOČKA, Viktor (K); WIDIMSKÝ, Petr; TOUŠEK, Petr; ČERVINKA, Pavel; **BEDNÁŘ, František**; LÍNKOVÁ, Hana; RÝZLOVÁ, Michaela; LABOŠ, Marek; ULMAN, Jaroslav; JIRÁSEK, Karel; STRAKA, Zbyněk: Katetrizační implantace aortální chlopně (TAVI) typu CoreValve - první zkušenosti ve FNKV, výhody a úskalí nové metody. *Cor et Vasa*, 2010, **52**(Suppl. 1): 70-75. (původní)

OSMANČÍK, Pavel (K); PAULŮ, Petra; TOUŠEK, Petr; **BEDNÁŘ, František**; MOŤOVSKÁ, Zuzana; WIDIMSKÝ, Petr: Měření aktivity trombocytů a účinnosti antiagregační léčby. *Cor et Vasa*, 2010, **52**(Suppl. 1): 15-20. (přehledový)

2009

VANĚK, Tomáš (K); **BEDNÁŘ, František**; KOČKA, Viktor; LUHA, Olev; TOUŠEK, Petr; JIRMÁŘ, Radovan; WIDIMSKÝ, Petr: Perkutánní implantace aortální chlopně z pohledu anesteziologa. *Anesteziologie & intenzivní medicína*, 2009, **20**(6): 305-308. (původní)

Scopus ID: [2-s2.0-75149116140](https://scopus.com/record/display?id=2-s2.0-75149116140)

2003

BEDNÁŘ, František; WIDIMSKÝ, Petr; TŘEŠTÍK, Pavel; POVOLNÝ, Petr; VENCOUR, David; PATOČKOVÁ, Miroslava; ČERMÁK, Ondřej; SÍS, Radovan; ŠMEJKALOVÁ, Venuše: Nemocniční průběh akutního infarktu myokardu v České republice: Registr infarktů myokardu studie Prague-1. *Cor et Vasa*, 2003, **45**(11): 543-549. (původní)

1999

PĚNIČKA, Martin (K); GREGOR, Pavel; **BEDNÁŘ, František**: Cytokiny: Nové pohledy a hypotézy v patogenezi kardiovaskulárních nemocí. *Cor et Vasa*, 1999, **41**(10): 497-504. (přehledový)

C01. Kapitoly, příspěvky v monografiích

2016

BEDNÁŘ, František: 6.3 Kardiogenní šok - farmakoterapie. In: *Mořovská, Z.; a kol.: Novinky v akutní kardiologii*. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2016, s. 235-240. *Edice: Aeskulap*. ISBN 978-80-204-3903-1.

BEDNÁŘ, František: 1.5 Umělá plicní ventilace - minimum pro kardiology. In: *Mořovská, Z.; a kol.: Novinky v akutní kardiologii*. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2016, s. 40-50. *Edice: Aeskulap*. ISBN 978-80-204-3903-1.

BEDNÁŘ, František: 8.4 Specifika akutní péče o pacienty časně po implantaci MitraClipu. In: *Mořovská, Z.; a kol.: Novinky v akutní kardiologii*. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2016, s. 324-328. *Edice: Aeskulap*. ISBN 978-80-204-3903-1.

D01. Kvalifikační práce

2003

BEDNÁŘ, František: Akutní koronární syndromy. Reperfuční léčba infarktu myokardu. Studie PRAGUE-1. Praha: Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, 2003. 130 s. (*doktorská dizertační práce Ph.D*)

Citační index autora

	WoS	Scopus
Počet citací celkem	724	868
Počet citací bez autocitací	714	860
H-index	9	10

Originální publikace k tématu habilitační práce

Článek č. 1

Platelet activity and aspirin efficacy after off-pump compared with on-pump coronary artery bypass surgery: results from the prospective randomized trial PRAGUE 11 - Coronary Artery Bypass And REactivity of Thrombocytes (CABARET)

F. Bednar, P. Osmancik, T. Vaněk, H. Mocikova, M. Jares, Z. Straka, P. Widimsky

J Thorac Cardiovasc Surg 2008;136(4):1054-60

Cíl práce: U pacientů podstupujících chirurgickou revaskularizaci myokardu (CABG) s a bez použití mimotělního oběhu porovnat pooperační aktivitu krevních destiček a porovnat časnou účinnost kyseliny acetylsalicylové (ASA) u obou skupin.

Shrnutí výsledků a závěr: Aktivita krevních destiček byla v časném pooperačním období významně vyšší ve skupině bez použití mimotělního oběhu. Účinné inhibice krevních destiček bylo dosaženo až 5. pooperační den, což svědčí pro nedostatečnou účinnost ASA v časném pooperačním období po CABG.

Článek č. 2

Aspirin is insufficient in inhibition of platelet aggregation and thromboxane formation early after coronary artery bypass surgery.

F. Bednar, P.Osmancik, J. Hlavicka, V. Jedlickova, Z. Paluch, T. Vanek

J Thromb Thrombolysis 2009;27(4):394-399

Cíl práce: Zhodnotit inhibiční efekt kyseliny acetylsalicylové (ASA) na destičkové funkce časně po CABG pomocí optické agregometrie (LTA) a pomocí stanovení močového metabolitu tromboxanu (11-dehydro-tromboxanu B₂).

Shrnutí výsledků a závěr: Dostatečný inhibiční efekt ASA byl při měření LTA dosažen až 5. pooperační den. Podobně při měření efektu ASA pomocí koncentrace 11-dehydro-tromboxanu B₂ bylo dosaženo dostatečného inhibičního efektu opět až 5. den po operaci.

ASA nedostatečně inhibovala agregaci krevních destiček a tvorbu tromboxanu v časném pooperačním období po CABG.

Článek č. 3

Evaluation of aspirin's effect on platelet function early after coronary artery bypass grafting.

F. Bednar, T. Tencer, P. Plasil, Z. Paluch, L. Sadilkova, M. Prucha, M. Kopa

J Cardiothorac Vasc Anaesth 2012;26(4):575-580

Cíl práce: Zhodnotit inhibiční efekt kyseliny acetylsalicylové (ASA) u pacientů podstupujících elektivní CABG na mimotělním oběhu pomocí měření koncentrace přímo sérového tromboxanu B₂ (TxB₂) a agregabilitu krevních destiček pomocí impedanční agregometrie (IA) během všech prvních pěti pooperačních dnů.

Shrnutí výsledků a závěr: I přes podrobné měření efektivity ASA v jednotlivých dnech po operaci bylo přesto efektivní inhibice sérového TxB₂ bylo dosaženo až 5. pooperační den a to pouze u poloviny pacientů. Dle měření IA bylo účinné inhibice agregace dosaženo také až 5. den a pouze u třetiny pacientů. Nedostatečný inhibiční efekt ASA v časném pooperačním období byl potvrzen pomocí jedné z nejpřesnějších metodik jejího měření.

Článek č. 4

The comparison of platelet activity between patients with patent vs. occluded coronary artery bypass grafts

P. Osmancik, F. Bednar, H. Mocikova, P. Stros, K. Jirasek, Z.Straka, P. Widimsky

Thromb Res 2007;120(4):523-529

Cíl práce: Porovnat aktivitu krevních destiček a inhibiční efekt ASA u pacientů po CABG s průchodnými a uzavřenými aortokoronárními bypassy dle koronarografického vyšetření za 1 rok od operace. Aktivita destiček byla měřena pomocí exprese povrchových antigenů (P-selektin, CD41) a účinnost ASA pomocí LTA.

Shrnutí výsledků a závěr: Mezi oběma skupinami nebyl po jednom roce nalezen signifikantní rozdíl v expresi povrchových antigenů ani v agregabilitě destiček. Nižší průchodnost aortokoronárních štěpů nebyla asociována s vyšší aktivitou destiček ani s nižším inhibičním efektem ASA v jednom roce po operaci.

Článek č. 5

Higher platelet activity is present in patients with restenosis after percutaneous coronary intervention compared with patients with an occlusion of coronary artery bypass graft.

P. Osmancik, F. Bednar, L. Pavkova, P. Tousek, P. Stros, K. Jirasek

Blood Coagul Fibrinolysis 2008;19(8):807-812

Cíl práce: Porovnat aktivitu krevních destiček mezi pacienty s uzávěry aortokoronárních bypassů a pacienty s restenózou po PCI pomocí exprese P-selektinu a agregabilitu pomocí LTA.

Shrnutí výsledků a závěr: Exprese P-selektinu byla signifikantně vyšší u pacientů s restenózou po PCI ve srovnání se skupinou s uzavřenými bypassy, výsledky LTA se mezi skupinami nelišily. Aktivita krevních destiček hraje pravděpodobně větší roli ve vývoji restenozy po PCI než v procesu uzavírání aortokoronárních bypassů.

Článek č. 6

Antiplatelet efficacy od P2Y₁₂ inhibitors (prasugrel, ticagrelor, clopidogrel) in patients treated with mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest due to acute myocardial infarction.

F. Bednar, J. Kroupa, M. Ondrakova, P. Osmancik, M. Kopa, Z. Motovska

J Thromb Thrombolysis 2016;41(4):549-555

Cíl práce: Pacienti po srdeční zástavě pro AIM, kteří jsou na UPV a podstupovali terapeutickou hypotermii mohou mít výrazně ovlivněnou absorpci a metabolismus perorálně používaných P2Y₁₂ inhibitorů (v době práce nebyl u nás dostupný intravenózní preparát). Neúčinná inhibice destiček v nejkritičtější období po PCI může mít závažné klinické důsledky. Cílem práce bylo porovnat efektivitu jednotlivých protideštičkových preparátů během prvních 3 dnů po PCI pomocí měření VASP-PRI.

Shrnutí výsledků a závěr: Výsledkem bylo zjištění, že více jak dvě třetiny pacientů na clopidogrelu nedosahují v průběhu prvních tří dnů účinné inhibice destiček. Novější preparáty dosahovaly účinné inhibice mnohem dříve a téměř u většiny pacientů. Závěrem práce bylo doporučení používat u této skupiny nejrizikovějších pacientů raději prasugrel nebo ticagrelor.