

Δοκιμασίες Λειτουργικότητας των Αιμοπεταλίων

ΚΑΤΣΙΓΙΑΝΝΗ Μ, ΚΑΛΑΤΖΗΣ Χ,
ΚΑΛΟΓΕΡΑΣ Κ, ΒΑΒΟΥΡΑΝΑΚΗΣ Μ,
ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ Ε, ΒΑΙΝΑ Σ, ΤΣΙΓΚΟΥ Β,
ΣΙΑΣΟΣ Γ, ΛΑΖΑΡΟΣ Γ, ΒΑΒΟΥΡΑΝΑΚΗΣ ΕΜΜ,
ΤΟΥΣΟΥΛΗΣ Δ

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική,
Ιπποκράτειο Γ.Ν.Α., Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Λέξεις Ευρετηρίου:

Δοκιμασίες λειτουργικότητας αιμοπεταλίων,
αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, εξατομικευμένη θεραπεία,
θρόμβωση, αιμορραγία

Μαρία Κατσιγιάννη

Προπτυχιακή φοιτήτρια Ιατρικής

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Καρυοφύλλη 25, Αθήνα, Ελλάδα
Email: marykatsigianni@hotmail.com

Είναι γνωστό ότι τα αιμοπετάλια διαδραματίζουν κίριο ρόλο στη διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ αιμόστασης και αιμορραγίας και είναι οι κύριοι ρυθμιστές της θρόμβωσης¹, είτε αυτό αφορά τις στεφανιαίες αρτηρίες είτε τα αγγεία του εγκεφάλου². Η χρήση ενός συνδυαστικού σχήματος αντιαιμοπεταλιακών με ασπιρίνη και αναστολέα των υποδοχέων P2Y₁₂ για τους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) ή αυτούς που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) συνιστάται και φαίνεται να μειώνει σημαντικά τη θρόμβωση³. Ωστόσο, μερικοί ασθενείς συνεχίζουν να έχουν επαναλαμβανόμενα θρομβωτικά επεισόδια παρά την βελτίωση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας^{4,5}. Από την εισαγωγή τους στην κλινική πράξη, τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα χορηγούνται σε τυποποιημένες δόσεις, με βάση τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών, χωρίς την παρακολούθηση της φαρμακολογικών επιδράσεων εξατομικευμένα, μέσω εργαστηριακών εξετάσεων.

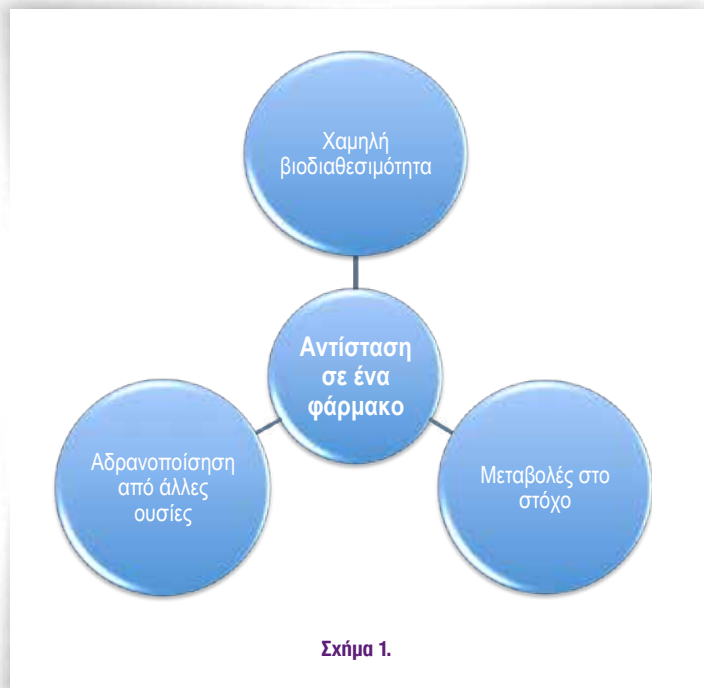
Τις τελευταίες δεκαετίες, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει μεγάλη δια-ατομική μεταβλητότητα στην ανταπόκριση στις τυποποιημένες δόσεις των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων⁶⁻¹⁴, ιδιαίτερα στην ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη^{7,15}. Ασθενείς που εμφανίζουν αμελητέα ανταπόκριση σε αυτά τα φάρμακα περιγράφηκαν αρχικά ως «πτωχά αποκρινόμενοι» ή «ανθεκτικοί» στη θεραπεία. Αν και το φαινόμενο της αντίστασης στα αντιαιμοπεταλιακά αναφέρεται στην ιατρική βιβλιογραφία, ο ορισμός της και ακόμα και η πραγματική της ύπαρξη παραμένει αβέβαιη¹⁶. Ο όρος «αντίσταση» σε ένα φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν το φάρμακο δεν είναι σε θέση να χτυπήσει τον ειδικό στόχο, λόγω αδυναμίας να τον φθάσει (ως αποτέλεσμα της χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας ή αδρανοποίησης από άλλες ουσίες), ή λόγω μεταβολών στον ίδιο το στόχο¹⁷ (Σχήμα 1). Αποτυχία της θεραπείας, παρά αντίσταση, μπορεί να παρατηρηθεί σε οποιοδήποτε είδος θεραπείας και αναμένεται να είναι ιδιαίτερα συχνή για φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη ή τη θεραπεία νόσου με πολυ-παραγοντική αιτία, όπως αυτές που σχετίζονται με αγγειακή θρόμβωση. Έτσι, ο καλύτερος ορισμός της αποτυχίας της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής θα πρέπει να περιλαμβάνει τόσο την αποτυχία του φαρμάκου να αναστέλλει την δραστηριότητα των φαρμακολογικών του στόχων (δηλαδή το εργαστηριακό φαινόμενο) αλλά και την αποτυχία του φαρμάκου να προλαμβάνει θρομβωτικά επεισόδια (δηλαδή το κλινικό φαινόμενο)¹⁸. Οι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες αναστέλλουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, που θεωρείται μόνο ένας μηχανισμός ρύθμισης υπερπηκτικότητας και του σχηματισμού θρόμβων. Ωστόσο, υπάρχουν και άλλοι σημαντικοί μηχανισμοί που προάγουν τον σχηματισμό θρόμβων, όπως ο τραυματισμός ενδοθηλιακών κυττάρων και συνεπώς οι συνθήκες που σχετίζονται με διαταραγμένη ροή αίματος, ιδίως η έκθεση των συστατικών του αίματος σε υψηλή διάτμηση και στροβιλισμούς.

Η πλειοψηφία των μελετών που εκτιμούν την ανταπόκριση στην αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία στηρίζονται στην αξιο-

λόγηση της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (on-treatment platelet reactivity). Σε αυτούς τους ασθενείς, η παρατήρηση ότι η ενισχυμένη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων, επίσης γνωστή ως «high on-treatment platelet reactivity (HTPR)», συνδέεται με υποτροπιάζουσες θρομβώσεις, και ότι η μειωμένη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων, επίσης γνωστή ως «low on-treatment platelet reactivity» (LTPR), συνδέεται με αιμορραγικά επεισόδια, αύξησε τις ελπίδες για εντοπισμό εκείνων που κινδυνεύουν από θρόμβωση ή αιμορραγία χρησιμοποιώντας δοκιμασίες λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων. Με βάση αυτή την κλινική συσχέτιση, διερευνήθηκε η ατομική απόκριση προς τις βιοχημικές και φυσιολογικές επιδράσεις των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Κατά συνέπεια, υπήρξε ενθουσιασμός για τη χρήση δοκιμασιών λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων (PFTs) για την εξατομίκευση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας.

Οι δοκιμασίες λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων έχουν χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο για να προβλέψουν δυσμενείς κλινικές εκβάσεις και να παρακολουθήσουν την απόκριση σε διάφορα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα¹. Με την συνειδητοποίηση ότι σε πολλά κλινικά σενάρια, όπως στην περίπτωση ασθενών με ΟΣΣ και υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης της στεφανιαίας ενδοπρόθεσης, όπου απαιτείται διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, και μερικές φορές ακόμη και τριπλή θεραπεία, για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος θρόμβωσης, έχει εκδηλωθεί ενδιαφέρον για την ανάγκη να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα των διαφόρων αντιαιμοπεταλιακών αγωγών εξατομικευμένα. Επιπλέον, η χρήση όλο και πιο ισχυρών αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων επιφέρει αύξηση των αιμορραγιών^{19,20}. Οι πιο ισχυροί αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες μειώνουν την εμφάνιση θρόμβωσης, δυστυχώς όμως οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, ιδιαίτερα με την αύξηση της χρήσης ισχυρών αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, όπως η πρασουγρέλη, η τικαγρελόρη, η cangrelor και η voraparaxar.

Επιχειρώντας να παράσχουμε μια ανασκόπηση του ρόλου των διαθέσιμων PFTs στη σύγχρονη κλινική πρακτική σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, θα αξιολογήσουμε κριτικά παλαιότερες και νεότερες δοκιμασίες λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων, αξιολογώντας την ικανότητά τους να προβλέψουν ισχαιμικά επεισόδια και τον κίνδυνο αιμορραγίας. Επιπλέον, η χρησιμότητα των PFTs στην καθοδηγούμενη θεραπεία παρουσιάζεται με την αξιολόγηση των πιο πρόσφατων δεδομένων, και με ιδιαίτερη έμφαση για σημαντικές μελλοντικές εκτιμήσεις



Σχήμα 1.

για εξατομικευμένα αντιαιμοπεταλιακά σχήματα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.²¹⁻²⁴

Δοκιμασίες λειτουργικότητας αιμοπεταλίων

Ο σχηματισμός θρόμβων στην αρτηριακή κυκλοφορία πυροδοτείται από την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Τα αιμοπετάλια μπορεί να ενεργοποιηθούν μέσω ενδοθηλιακής βλάβης λόγω ρήξης της πλάκας ή μέσω της έκθεσης σε υψηλές δυνάμεις διάτμησης ή στροβιλισμούς. Ένας αριθμός μοριακών μηχανισμών μπορεί να προκαλέσει άμεσα την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, συμπεριλαμβανομένων της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP), της επινεφρίνης, του αραχιδονικού οξέος, της 5-υδροξυτριπταμίνης, του παράγοντα von Willebrand και της θρομβίνης. Οι PFTs, που αξιολογούν την αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων σε απλά ή πολλαπλά ερεθίσματα, έχουν προταθεί για να καθοδηγήσουν την κλινική πρακτική α) στον εντοπισμό των ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο αιμορραγίας, β) στην παρακολούθηση της απόκρισης στην αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, και γ) στην ταυτοποίηση ασθενών που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Διαφορετικές δοκιμασίες λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων έχουν αναπτυχθεί, με βάση την αξιολόγηση της προσκόλλησης και της συσώρευσης των αιμοπετα-

λίων, την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων κάτω από συνθήκες υψηλής διάτμησης, την ανάλυση των φυσικών χαρακτηριστικών του θρόμβου, καθώς και τη μέτρηση των συστατικών των αιμοπεταλίων²⁵.

Η ανάγκη για τη μέτρηση της σύνθετης λειτουργίας των αιμοπεταλίων αναγνωρίστηκε περισσότερο από 100 χρόνια πριν από τον Duke²⁶. Το μόνο μέσο για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων τότε ήταν ένας μικρός αριθμός αρκετά αναξιόπιστων δοκιμασιών, όπως η μέτρηση του συνολικού αριθμού αιμοπεταλίων και η μέτρηση του χρόνου αιμορραγίας. Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, υπήρξε σημαντική πρόοδος στις δοκιμασίες λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων, με την εισαγωγή της δοκιμασίας συσσώρευσης αιμοπεταλίων χρησιμοποιώντας ολικό αίμα. Ωστόσο, οι δοκιμασίες αυτές απαιτούν άρτια εκπαιδευμένο προσωπικό για τη μέτρηση μικροσωματιδίων των αιμοπεταλίων και την ανάλυση των αποτελεσμάτων. Υπήρξε η ανάγκη για την δημιουργία μιας PFT που να αποτελεί κλινικό εργαλείο και να είναι εύκολο να εκτελεσθεί, τα αποτελέσματα της οποίας να είναι προσβάσιμα και εύκολα ερμηνεύσιμα, ακριβή και αξιόπιστα.

Light Transmission Aggregometry (LTA)

Η LTA μετρά την αύξηση της έντασης του διερχόμενου φωτός, μέσω ενός οπτικά πυκνού δείγματος πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια, που προκύπτει όταν τα αιμοπετάλια συσσωρεύονται σε απάντηση σε έναν αγωνιστή. Η συσκευή καταγράφει το ρυθμό και το μέγιστο ποσοστό αυτής της αύξησης από 0% (μέγιστη οπτική πυκνότητα) έως 100% (χωρίς οπτική πυκνότητα) χρησιμοποιώντας ένα φωτόμετρο. Αυτό το σήμα καταγράφεται αυτόματα σε μία γραφική παράσταση που είναι παράλληλη με την αύξηση της εκπομπής του φωτός κατά τη διάρκεια της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Η LTA εξακολουθεί να θεωρείται η πιο κοινή δοκιμασία και το gold standard για την αξιολόγηση λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων²⁷. Η παρακολούθηση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με τη χρήση LTA επέτρεψε την πρόβλεψη των αρνητικών καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου²⁸⁻³¹. Ωστόσο, η δοκιμασία έχει περιορισμένη κλινική χρήση για διάφορους λόγους: είναι χρονοβόρα και απαιτεί εξειδικευμένο εργαστήριο, η τεχνική μπορεί να επηρεαστεί από διαφορετικές προαναλυτικές μεταβλητές (όπως τον τύπο του αντιπηκτικού ή τον αριθμό των αιμοπεταλίων), και από διαφορετικές αναλυτικές μεταβλητές (όπως το παρασκεύασμα πλάσματος ή τη χρήση διαφορετικών συγκεντρώσεων αγωνιστών),

και τα αποτελέσματα που λαμβάνονται ποικίλουν μεταξύ διαφορετικών εργαστηρίων.³² Γι' αυτό το λόγο, πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες έχουν συστήσει την τυποποίηση της LTA.^{27, 33}

Κυτταρομετρία ροής (VASP assay)

Η κυτταρομετρία ροής επιτρέπει την εκτίμηση της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων σε απόκριση σε αγωνιστές ex vivo και την παρουσία κυκλοφορούντων ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων, συμπλεγμάτων λευκοκυττάρων-αιμοπεταλίων και μικροσωματιδίων προερχόμενων από αιμοπετάλια. Χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων σε ασθενείς σε αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία³⁴. Μια συνηθισμένη μέθοδος, που βασίζεται στην κυτταρομετρία ροής και χρησιμοποιεί το προσδιορισμό της διεγερόμενης από αγγειοδιασταλτικά φωσφοπρωτεΐνης (Vasodilator-stimulated phosphoprotein) [VASP] (Biocytex, Diagnostica Stago, Asnieres, Γαλλία), μετρά την αναστολή της φωσφορυλίωσης της VASP σε πλήρες αίμα με κιτρικό. Η ανάλυση αυτή είναι ένα μέτρο του επιπέδου της ενεργοποίησης του υποδοχέα P2Y₁₂ των αιμοπεταλίων³⁵. Η αναλογία αποφωσφορυλιωμένων προς φωσφορυλιωμένων VASP είναι ένα ειδικό μέτρο της δραστηριότητας του P2Y₁₂, η οποία εκφράζεται ως δείκτης δραστηριότητας των αιμοπεταλίων (PRI), με την καλή αναστολή των P2Y₁₂ να αντανakλάται από τις χαμηλές τιμές PRI. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της ανάλυσης VASP, είναι ότι δεν εξαρτάται από τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τη λειτουργία της γλυκοπρωτεΐνης IIb/ IIIa, κάτι που επιτρέπει τη χρήση της σε ασθενείς σε θεραπεία με ανταγωνιστές της γλυκοπρωτεΐνης IIb/ IIIa, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΟΣΣ που υποβάλλονται σε PCI.

Platelet Function Analyzer - PFA 100 /Innovance PFA-200 assay

Ο αναλυτής λειτουργίας των αιμοπεταλίων (PFA-100 or the updated Innovance PFA-200; Siemens Medical, Munich, Germany) χρησιμοποιεί ένα δείγμα ολικού αίματος σε κιτρικό που αναρροφάται μέσω ενός τριχοειδούς (μιμούμενο την αντίσταση μιας μικρής αρτηρίας) σε δύο διαφορετικά φίλτρα που έχουν μια μεμβράνη στο άκρο τους (μιμούμενη το τραυματισμένο μέρος του αγγειακού τοιχώματος), στα οποία βρίσκεται μια καθορισμένη μικροσκοπική οπή (150 μm), είτε επικαλυμμένη με

κολλαγόνο και ADP (C / ADP) είτε με κολλαγόνο και επινεφρίνη (C / EPI). Ο χρόνος που απαιτείται για να αποφράξουν τα αιμοπετάλια το άνοιγμα, ορίζεται ως «χρόνος σύγκλεισης». Η χρήση δύο διαφορετικών φιαλιδίων επιτρέπει να διαφοροποιήσει τις εγγενείς ή τις σοβαρές ανωμαλίες της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων, όπως τη νόσο von Willebrand, το σύνδρομο Bernard-Soulier ή τη θρομβασθένια Glanzmann, από αυτές που οφείλονται σε θεραπεία με ασπιρίνη. Η δοκιμασία είναι πολύ ευαίσθητη στις ήπιες ανωμαλίες της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων, καθώς και ως προς πολλές άλλες μεταβλητές, συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων, ερυθρών αιμοσφαιρίων και του αιματοκρίτη. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαφορετικά είδη εκλεκτικών χειρουργικών επεμβάσεων, η PFA-100 μπορεί να εξυπηρετεί ένα χρήσιμο κλινικό εργαλείο για την καθοδήγηση της διαχείρισης μετάγγισης αίματος³⁶ και ιδίως στην καρδιοχειρουργική.^{37, 38}

VerifyNow

Η VerifyNow (Accumetrics, San Diego, CA, USA) είναι μία απλή δοκιμασία που μετρά τη συγκόλληση του σφαιριδίων ινωδογόνου επικαλυμμένα με συσσωρευμένα αιμοπετάλια σε απάντηση σε έναν αγωνιστή σε αίμα με κιτρικό. Αυτή παρακολουθείται χρησιμοποιώντας έναν οπτικό ανιχνευτή. Οι αγωνιστές που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν αραχιδονικό οξύ (AA) για την ανάλυση ασπιρίνης, έναν συνδυασμό διφωσφορικής αδενosίνης (ADP) και προσταγλανδίνης E1 για τον προσδιορισμό του υποδοχέα P2Y₁₂ και ένα πεπτίδιο ενεργοποίησης του υποδοχέα της θρομβίνης για την ανάλυση της γλυκοπρωτεΐνης IIb / IIIa^{29, 40}. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μονάδες αντίδρασης του P2Y₁₂ (PRU), με τις υψηλότερες τιμές που αντικατοπτρίζουν υψηλότερη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων. Τελευταία, η ανάλυση του P2Y₁₂ VerifyNow έχει γίνει η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη δοκιμασία για την παρακολούθηση της αγωγής με κλοπιδογρέλη. Οι τιμές PRU έχουν συσχετιστεί με δυσμενείς καρδιαγγειακές εκδηλώσεις σε πολλές μελέτες^{41- 43}. Ωστόσο, η τιμή για την πρόβλεψη ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών επεισοδίων είναι ακόμα ένα αντικείμενο συζήτησης.⁴⁴

IMPACT: Cone and Plate(Let) Analyzer

Ο Cone and Plate(Let) Analyzer (DiaMed, Cressier, Ελβετία) είναι ένα ιξωδόμετρο κώνου- πλάκας που

μετρά την προσκόλληση και τη συσώρευση των αιμοπεταλίων σε αίμα σε κιτρικό κάτω από στρωτή ροή με ομοιόμορφη υψηλή διάτμηση. Η δοκιμασία αυτή θα μπορούσε να χρησιμοποιήσει ως σύστημα για τη διάγνωση δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων. Επιπλέον, η προσθήκη αγωνιστών αραχιδονικού οξέος και ADP κατέστησε δυνατό να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας με ασπιρίνη και ανταγωνιστές υποδοχέα ADP.⁴⁵

Plateletworks Assay

Το Plateletworks Assay (Helena Laboratories, Beaumont, TX, USA) είναι μία απλή, δοκιμασία για τη μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων πριν και μετά τη συσώρευσή τους σε απόκριση σε έναν αγωνιστή (AA, η ADP ή κολλαγόνο) σε αίμα σε κιτρικό. Η δοκιμασία είναι γρήγορη και τα αποτελέσματα είναι έτοιμα μέσα σε λίγα λεπτά. Παρά το γεγονός ότι δίνει χρήσιμες πληροφορίες για τον αριθμό των αιμοπεταλίων και τη λειτουργικότητα⁴⁶, υπάρχει περιορισμένα δεδομένα σχετικά με προγνωστική χρησιμότητά της.²⁹

Εμπέδση στη Συγκόλληση (Impedance Aggregometry)

Η Εμπέδση στη Συγκόλληση μετρά την αύξηση της ηλεκτρικής αντίστασης που παρουσιάζεται όταν τα αιμοπετάλια σχηματίζουν ένα συσσωμάτωμα σε απόκριση σε έναν αγωνιστή, πάνω στις επιφάνειες δύο ηλεκτροδίων, τα οποία βυθίζονται σε ένα δείγμα αίματος σε κιτρικό. Η συσκευή καταγράφει το βαθμό αύξησης της αντίστασης σε Ohm. Πρόσφατα, η multiple electrode aggregometry (MEA) (**Multiplate**, Dynabyte, Roche Diagnostics, Mannheim, Γερμανία) είναι διαθέσιμη και θεωρείται ένα έγκυρο κλινικό εργαλείο για την ταχεία και πλήρη αξιολόγηση της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων στην παρακολούθηση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής⁴⁷⁻⁴⁹. Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, η δοκιμασία είναι σε θέση όχι μόνο να εντοπίσει τους ασθενείς σε κίνδυνο δυσμενών καρδιαγγειακών συμβάντων, αλλά και τα άτομα σε κίνδυνο για αιμορραγία⁵⁰⁻⁵³. Η τεχνική είναι λιγότερο τεχνικά απαιτητική και χρονοβόρα, αλλά έχει παρόμοια μειονεκτήματα με την LTA. Ειδικότερα, οι προαναλυτικές μεταβλητές μπορεί να επηρεάσουν την συσώρευση των αιμοπεταλίων.

Θρομβολεστογραφία (TEG) και Περιστρεφόμενη Θρομβοελαστομετρία (ROTEM)

Η Θρομβολεστογραφία (TEG, Haemoscope, IL, USA) και η Περιστρεφόμενη Θρομβοελαστομετρία (ROTEM, TEM Int, Μόναχο, Γερμανία) θεωρούνται δοκιμασίες των ιξωδοελαστικών ιδιοτήτων του θρόμβου. Αξιολογούν ταυτόχρονα την ανάπτυξη, τη σταθεροποίηση, και τη λύση των θρόμβων. Αυτές οι συσκευές χρησιμοποιούν ένα σύστημα περιστροφής που περιλαμβάνει έναν πείρο κρεμάμενο από ένα σύρμα στρέψης στην περίπτωση της TEG, και έναν οπτικό ανιχνευτή στην περίπτωση του ROTEM, για τη μέτρηση της ταχύτητας και της δυναμικής σχηματισμού ενός θρόμβου, όπως καταγράφεται αυτόματα σε μία γραφική παράσταση. Οι συσκευές TEG και ROTEM χρησιμοποιούνται συνήθως για τη διερεύνηση διαταραχών της αιμόστασης και την καθοδήγηση μετάγγισης παραγώγων αίματος. Λόγω των ομοιοτήτων μεταξύ των δύο δοκιμών, θεωρούνται ισοδύναμες⁵⁴. Η TEG μπορεί να τροποποιηθεί με την προσθήκη μιας ποικιλίας διαφορετικών ενεργοποιητών και αναστολέων σε ένα μικρό δείγμα ολικού αίματος για να παρέχει πληροφορίες σχετικά με συγκεκριμένα συστατικά του συστήματος πήξης, συμπεριλαμβανομένων των δοκιμασιών λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων και την ινωδολυτική κατάσταση^{25,55}. Επί του παρόντος, το σύστημα χαρτογράφησης των αιμοπεταλίων TEG είναι μία τροποποίηση του αρχικού TEG και έχει αναπτυχθεί για την παρακολούθηση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας, ειδικά τους αναστολείς P2Y₁₂⁵⁶. Παρά το γεγονός ότι η TEG είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση του περιεχειρηπτικού κινδύνου αιμορραγίας, η πρακτική της αξία για την εκτίμηση της (αυθόρμητης) ινωδολυτικής κατάστασης των ατόμων είναι αμφισβητήσιμη.⁵⁷

PlaCor PRT Assay

Η PlaCor PRT δοκιμασία (Minnetronix, Αγίου Παύλου, MN, USA) είναι μια καινοτόμος δοκιμασία δραστηριότητας των αιμοπεταλίων που βασίζεται την επαγόμενη από τη διάτμηση συσσώρευση των αιμοπεταλίων⁵⁸. Η δοκιμασία θα μπορούσε να θεωρηθεί ένας άλλος τρόπος μέτρησης ex vivo του χρόνου αιμορραγίας. Ένα δείγμα ολικού αίματος χωρίς αντιπηκτικό αναρροφάται μέσω ενός τριχοειδούς (μιμούμενο την αντίσταση μιας μικρής αρτηρίας) και εισάγονται σε ένα δοχείο που έχει δύο ταυτόσημα

κανάλια δοκιμής επιτρέποντας ταυτόχρονες διπλές μετρήσεις, σε περιοχή (μιμούμενη το τραυματισμένο μέρος του αγγειακού τοιχώματος). Σταδιακά, καθώς αιμοπετάλια συσσωρεύονται και φράσσουν τα κανάλια, μειώνεται η ροή του αίματος και τελικά σταματά: αυτό το χρονικό διάστημα εκφράζεται σε δευτερόλεπτα και ορίζεται ως χρόνος αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων (PRT). Οι μέσοι όροι των PRTs των δύο καναλιών υπολογίζονται και είναι διαθέσιμοι σε ψηφιακή ανάλυση. Παρά το γεγονός ότι αυτή η δοκιμασία φαίνεται υποσχόμενη για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων, μέχρι τώρα έχουν διεξαχθεί μόνο λίγες μελέτες.

Ολικό Test Θρόμβωσης [Global Thrombosis Test (GTT)]

Το Ολικό Test Θρόμβωσης (GTT, Thromboquest Ltd., Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο) είναι μια νεότερη κλινική δοκιμασία που αξιολογεί ταυτόχρονα την δραστηριότητα των αιμοπεταλίων, τη θρόμβωση και τη θρομβολυτική δραστηριότητα, σε ένα δείγμα ολικού αίματος χωρίς αντιπηκτικό. Τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται από την υψηλή τάση διάτμησης που δημιουργείται από τη διέλευση του αίματος υπό την επίδραση της βαρύτητας μέσα από ένα πλαστικό κωνικό σωλήνα που περιέχει στενά διάκενα. Κατά την πρώτη φάση, αυτό προκαλεί τον σχηματισμό θρόμβων και την καταγραφή της ροής όπως ανιχνεύεται από έναν οπτικό αισθητήρα, που εκφράζεται ως χρόνος απόφραξης. Στη δεύτερη φάση, η ροή του αίματος συνεχίζει λόγω αυθόρμητης λύσης του αποφρακτικού θρόμβου και ο χρόνος που απαιτείται για να γίνει αυτό εκφράζεται ως χρόνος λύσης. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων GTT σε συνδυασμό με κλινικά αποτελέσματα σε πιλοτικές μελέτες φαίνονται υποσχόμενα σε διάφορες κλινικές καταστάσεις συμπεριλαμβανομένων ασθενών με STEMI⁵⁹, NSTEMI⁶⁰ και τελικού σταδίου νεφρική νόσο⁶¹. Επίσης, έχει προταθεί να χρησιμοποιήσει ως ένα δυναμικό τεστ για την αξιολόγηση του κινδύνου που συνδέεται με το θρομβωτικό και αιμορραγικό προφίλ σε ασθενείς με διάφορους αντιθρομβωτικούς παράγοντες⁶²⁻⁶⁴. Καθώς το GTT παρουσιάζει μια διπλή κλινική αξία (θρόμβωσης και αυτόματης λύσης του θρόμβου), η δοκιμασία αυτή θα μπορούσε να διαδραματίσει ένα ρόλο στο μέλλον για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων^{57,65}.

Περιορισμοί των δοκιμασιών λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων

Μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις στην παροχή μιας επισκόπησης του ρόλου των PFTs στην καρδιαγγειακή νόσο είναι ότι η πλειοψηφία των δημοσιευμένων μελετών που αξιολογούν τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες είναι ετερογενής. Μελέτες χρησιμοποιούν συχνά διαφορετικές δοκιμασίες, και ακόμη και με τις ίδιες δοκιμασίες, διαφορετικές τιμές έχουν χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση της ενισχυμένης δραστηριότητας των αιμοπεταλίων (HTPR) ή της μειωμένης (LTPR), και με διαφορετικούς ορισμούς της αιμορραγίας και των ισχαιμικών επεισοδίων.

Πολλές PFTs δεν αναπαράγουν τις φυσιολογικές συνθήκες που χαρακτηρίζουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων *in vivo*. Η πλειοψηφία των PFTs εκτελούνται σε αίμα με αντιπηκτικό (κιτρικό). Το κιτρικό παρεμβαίνει με τη συμμετοχή του ασβεστίου στην ενεργοποίηση και την συσσώρευση των αιμοπεταλίων σε χαμηλές συγκεντρώσεις ασβεστίου, δεν συμβαίνει η δημιουργία θρομβίνης και ως εκ τούτου, αυτό δεν μπορεί να αντικατοπτρίσει με ακρίβεια την *in vivo* δημιουργία του θρόμβου. Το αίμα αποθηκεύεται για ένα χρονικό διάστημα (έως 4 ώρες με κιτρικό), που επηρεάζει αρνητικά τη συμπεριφορά των αιμοπεταλίων και την συσσώρευσή τους αυτό το διάστημα⁶⁶. Η εκτίμηση της θρομβωτικής κατάστασης βάσει της απόκρισης των αιμοπεταλίων σε μόνο ένα ή δύο αγωνιστές αγνοεί την πολυπλοκότητα του μηχανισμού του σχηματισμού θρόμβου *in vivo*. Οι περισσότερες PFTs αποτυγχάνουν να εκτιμήσουν την πραγματική συμβολή της θρομβίνης, επειδή χρησιμοποιούν αίμα με αντιπηκτικό. Επιπλέον, πρέπει να τονισθεί ότι τα αποτελέσματα των PFTs επηρεάζονται από πολλές μεταβλητές, συμπεριλαμβανομένων των κερκάρδιου ρυθμό, συνοδά νοσήματα, τη σωματική άσκηση, το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ και το είδος και την ποσότητα των τροφίμων και ποτών³³. Κατά συνέπεια, ο συντελεστής διακύμανσης *inter-assay* των PFTs τείνει να είναι υψηλός, αν και αυτό δεν έχει τονισθεί σε δημοσιευμένες μελέτες. Αυτά τα πιθανά μειονεκτήματα, ωστόσο, δεν έχουν μειώσει την ακρίβεια των PFTs στη μέτρηση της αποτελεσματικότητας του αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων για να πετυχαίνουν το φαρμακολογικό τους στόχο, αν και αυτό μπορεί να μην είναι μια ακριβής εκτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας τους⁶⁷.

Αυτές οι διαφορές στις εργαστηριακές εξετάσεις της λειτουργίας των αιμοπεταλίων σημαίνουν ότι τα αποτελέσματα διαφορετικών PFTs δεν μπορούν να συγκριθούν άμεσα. Επιπλέον, τα αποτελέσματα ειδικά ανά περίπτωση ή, πιο σχολαστικά, ανά υποδοχέα. Αυτό είναι ιδιαίτερα χρήσιμο, για παράδειγμα, στη μέτρηση της «αντίστασης στην κλοπιδογρέλη», ένα εργαστηριακό φαινόμενο που έχει δείξει ότι προβλέπει τη μελλοντική αύξηση μειζόνων καρδιακών συμβαμάτων, αλλά η οποία ανιχνεύεται από διαφορετικές δοκιμασίες ποικιλοτρόπως²⁹. Για παράδειγμα, αν και η κλοπιδογρέλη αποτρέπει την επαγόμενη από ADP ενεργοποίηση αιμοπεταλίων μέσω του υποδοχέα P2Y₁₂, η ενεργοποίηση των άλλων υποτύπων του υποδοχέα ADP μπορεί να συμβάλλει στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Έτσι, ενώ οι περισσότερες τεχνικές αξιολόγησης της «αντίστασης στην κλοπιδογρέλη» όπως η LTA μετρούν την απόκριση στη διέγερση από ADP, άλλοι όπως η φωσφορυλίωση VASP (VASP-P) χρησιμοποιούν 2 διαφορετικούς αγωνιστές, προσταγλανδίνη E1 (PGE1) και ADP, οπότε η προσθήκη ADP σε PGE1-διεγερμένα αιμοπετάλια μειώνει την PGE1 επαγόμενη VASP-P και τα αποτελέσματα είναι συνεπώς πιο ειδικά για τον υποδοχέα P2Y₁₂ για την επίδραση της κλοπιδογρέλης. Η σύγκριση τριών PFTs (LTA, VASP και VerifyNow) έδειξε ότι η επικράτηση της μη απόκρισης στην κλοπιδογρέλη είναι 13%, 39%, και 33%, αντίστοιχα, χωρίς συμφωνία μεταξύ των αναλύσεων⁶⁸, αν και οι αναλύσεις ειδικές για τους υποδοχείς P2Y₁₂ VASP και VerifyNow P2Y₁₂ φαίνονται να συσχετίζονται καλά⁶⁹. Όταν συγκρίθηκαν οι LTA, συσσωματομετρία ολικού αίματος, PFA-100, και VerifyNow, καμία δε μπορούσε να διακρίνει αξιόπιστα ποι οι ασθενείς είχαν λάβει κλοπιδογρέλη⁷⁰.

Ο προσδιορισμός της καλύτερης δοκιμασίας παραμένει δύσκολος, καθώς κάθε δοκιμασία έχει περιορισμούς στον τρόπο με τον οποίο σχετίζεται με τη φυσιολογική θρόμβωση, την απόδοσή της, την ευαισθησία, την ειδικότητα, την ευκολία στη χρήση και την προγνωστική αξία. Για την καλύτερη αξιολόγηση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων *ex vivo*, ένα φυσιολογικό περιβάλλον θα πρέπει να προσομοιωθεί ώστε να αντικατοπτρίζει με ακρίβεια την *in vivo* κατάσταση. Η χρήση αίματος χωρίς προσθήκες αμέσως μετά τη συλλογή, η επίδραση της υψηλής διάτμησης, η χρήση ενός καθολικού διεγέρτη αντί για ενός ή περισσότερων επιμέρους αγωνιστών, ο έλεγχος της αυτόχθονος θρομβίνης που παράγεται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και η αξιολόγηση του ινωδολυτικού δυναμικού θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, προκειμένου να βελτιωθούν

οι υπάρχουσες τεχνικές⁷¹. Επιπλέον το ιδανικό PFT θα πρέπει να συνδυάζει τα εξής χαρακτηριστικά: α) ευκολία στη χρήση, β) την ικανότητα να ανιχνεύει την υπαρδραστικότητα των αιμοπεταλίων ή/και άλλα προθρομβωτικά χαρακτηριστικά σε κανονικό πληθυσμό και σε ασθενείς για να εντοπίσουν εκείνους που είναι σε μεγάλο κίνδυνο θρόμβωσης, γ) τον προσδιορισμό του κινδύνου αιμορραγίας γενικά και σε περιεπεμβατικές συνθήκες, ιδιαίτερα σε PCI, δ) την ανίχνευση των φαρμακοδυναμικών μεταβολών σε ασθενείς που λαμβάνουν τυποποιημένες δόσεις αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για να καθοδηγήσει την εξατομικευμένη θεραπεία και ε) να είναι οικονομικά αποδοτικό.

Ενδογενής ινωδόλυση

Η ενδογενής ικανότητα του αίματος να επάγει τη λύση ενός θρόμβου που σχηματίζεται είναι ένας σημαντικό μηχανισμός άμυνας ενάντια στη διαρκή απόφραξη αγγείου. Παρά την πληθώρα στοιχείων για το ινωδολυτικό σύστημα, που ρυθμίζει τη θρόμβωση και συμμετέχει ενεργά στην πρόληψη της ανάπτυξης του σχηματισμένου θρόμβου, αυτό έχει αγνοηθεί σε σύγκριση με την εκτίμηση της δραστηρότητας των αιμοπεταλίων, εν μέρει λόγω της έλλειψης των τεχνικών για τη μέτρησή του⁵⁷. Αυτό μπορεί να συνέβη λόγω των περιορισμών των συμβατικών PFTs στην εκτίμηση της δραστηρότητας του ινωδολυτικού συστήματος. Ο Bainey⁷² και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι μεταξύ των 585 ασθενών με έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση διαστήματος ST (STEMI), περίπου το 15% παρουσίασε αυθόρμητη επαναιμάτωση και κανονική στεφανιαία ροή στην αγγειογραφία, όπως δείχθηκε από ανάλυση των ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλαγών του διαστήματος ST. Ο Fefee ανέφερε ότι σε 710 ασθενείς με STEMI που υποβλήθηκαν σε πρωτογενή PCI, αυθόρμητη επαναιμάτωση παρατηρήθηκε στο 22%, και ότι αυτοί οι ασθενείς είχαν μία χαμηλότερη επίπτωση θανάτου, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και υποτροπιάζοντα ΟΣΣ στις 30 ημέρες από εκείνους που δεν είχαν αυθόρμητη επαναιμάτωση⁷³. Στην τυχαίοποιημένη μελέτη ASSENT 4 (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy for Acute Myocardial Infarction)⁷⁴, η αυθόρμητη επαναιμάτωση σχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου, καρδιακής ανεπάρκειας ή σοκ σε 1667 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πρωτογενή PCI με κερκιδική προσπέλαση. Σε 150 ασθενείς με STEMI που υποβλήθηκαν σε πρωτογενή PCI, παρατηρήθηκε αυθόρμητη επαναιμάτωση σε 17% των ασθενών και αυτό αντανάκλα στην ενισχυμένη ενδογενή ινω-

δόλυση όπως μετράται από το GTT, με τους ασθενείς αυτούς να έχουν φυσιολογική στεφανιαία ροή στη στεφανιογραφία και ευνοϊκά αποτελέσματα στις 30 ημέρες σε σύγκριση με εκείνους με μειωμένη ενδογενή ινωδόλυση⁵⁹. Επιπλέον, πιλοτικές μελέτες δείχνουν ότι η εξασθενημένη ενδογενής ινωδόλυση μπορεί να συνδέεται με υποτροπιάζοντα καρδιακά συμβάματα σε ασθενείς με NSTEMI⁶⁰ και σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο⁶¹. Αυτό ενισχύει την άποψη ότι η ενδογενής ινωδόλυση αντιπροσωπεύει έναν συναρπαστικό ερευνητικό τομέα επεκτεινόμενου εύρους για τον εντοπισμό των ασθενών που διατρέχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και έναν πιθανός στόχο για φαρμακολογική ρύθμιση για την εξατομίκευση της θεραπείας και τη βελτίωση των αποτελεσμάτων.

Αξιολόγηση της ενδογενούς ινωδόλυσης

Το ενδιαφέρον για την ενδογενή ινωδόλυση έχει τροφοδοτήσει την ανάπτυξη τεχνικών για την αξιολόγηση και τον ποσοτικό προσδιορισμό της δραστηρότητας αυτού του σημαντικού οδού. Πολλές από τις πρώιμες μελέτες που χρησιμοποιούν τις τεχνικές αυτές παρείχαν αδιάσειστα στοιχεία για την εμφάνιση της ενδογενούς ινωδόλυσης στην αρτηριακή θρομβογένεση⁵⁷, αν και δεν υπάρχει τρέχουσα δοκιμασία που να έχει υιοθετηθεί σε ευρεία κλινική χρήση. Οι τρέχουσες τεχνικές περιλαμβάνουν: 1) τη μέτρηση ενός ή περισσότερων πρωτεϊνικών στοιχείων του ινωδολυτικού καταρράκτη, ή 2) τη συνολική εκτίμηση της ινωδολυτικής ικανότητας χρησιμοποιώντας τεχνικές TEG ή ROTEM, και την πιο πρόσφατη GTT. Η TEG είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση του κινδύνου αιμορραγίας και έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση αντοχής του θρόμβου. Ωστόσο, η πρακτική της αξία για την εκτίμηση της ινωδολυτικής κατάστασης των ασθενών με αρτηριακό περιβάλλον υψηλής διάτμησης είναι αμφισβητήσιμη. Επίσης χρησιμοποιεί αίμα με κιτρικό. Η επίδραση της εξωκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου στους δείκτες πήξης και τα αποτελέσματα της θρομβολεστογραφίας είναι σημαντικά⁷⁵. Κατά συνέπεια, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα αποτελέσματα TEG μεταξύ του αίματος χωρίς προσθήκες και του αίματος με κιτρικό^{76,77}. Επιπλέον, η χρήση του ήπιου συστήματος περιστροφής μοιάζει περισσότερο με το περιβάλλον χαμηλής διατμητικής τάσης της φλεβικής ροής και δεν αντικατοπτρίζει την υψηλή διάτμηση σε στένωση αρτηριών. Η GTT αξιολογεί τόσο το σχηματισμό

θρόμβου όσο και τη λύση του στο αίμα χωρίς προσθήκες σε περιβάλλον υψηλής διάτμησης που σχετίζεται με την αρτηριακή ροή. Αυτό καθιστά αυτή τη δοκιμασία την ανάλυση που προσεγγίζει καλύτερα τη φυσιολογία της ενδογενούς ινωδόλυσης, που είναι επί του παρόντος διαθέσιμη. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την προγνωστική αξία της για τον καθορισμό της πιθανότητας μελλοντικού κινδύνου θρόμβωσης, αλλά μελέτες αξιολόγησης της τροποποίησης της αντιαιμοπεταλιακής ή αντιπηκτικής θεραπείας με βάση τα αποτελέσματα των δοκιμασιών της ενδογενούς ινωδόλυσης δεν έχουν πραγματοποιηθεί.

Γενετικός έλεγχος

Η μοριακή γενετική ανάλυση των κληρονομικών διαταραχών των αιμοπεταλίων μπορεί να παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση σε προσβεβλημένα άτομα. Οι πρόσφατες προσπάθειες να κατανοήσουν την ατομική μεταβλητότητα στην ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη έχουν επικεντρωθεί σε γενετικούς παράγοντες που ελέγχουν τον μεταβολισμό της. Αρκετές εκθέσεις δείχνουν ότι η αποτυχία της θεραπείας με κλοπιδογρέλη θα μπορούσε να οφείλεται σε πολυμορφισμό στο γονίδιο CYP2C19 του κυτοχρώματος P450, το οποίο είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή της από προ-φάρμακο σε ενεργούς μεταβολίτες. Μεταξύ των ασθενών με ΟΣΣ που έλαβαν θεραπεία με κλοπιδογρέλη, οι φορείς του αλληλόμορφου CYP2C19 με μειωμένη λειτουργία είχαν σημαντικά χαμηλότερη επίπεδα του δραστικού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης με μειωμένη αναστολή των αιμοπεταλίων και εμφάνισαν σημαντικά περισσότερα ανεπιθύμητα καρδιακά επεισόδια, ιδιαίτερα θρόμβωση της στεφανιαίας ενδοπρόθεσης, από ό, τι οι μη φορείς^{78, 81}. Ωστόσο, υπάρχουν μόνο περιορισμένα δεδομένα σχετικά με το αν η προσαρμοσμένη θεραπεία με βάση την κατάσταση του φορέα του CYP2C19 μπορεί να βελτιώσει τις κλινικά αποτελέσματα¹⁸. Επίσης, η εντόπιση συστηματικά της αποτυχίας της θεραπείας με κλοπιδογρέλη με γονοτύπωση του CYP δεν συνιστάται, καθώς παραλλαγές στο γονότυπο του CYP απαντάται μόνο περίπου στο 10% των ατομικής μεταβλητότητας στην απόκριση στο φάρμακο⁸². Ενώ η παρουσία αυτού του πολυμορφισμού φαίνεται βεβαίως να είναι ένας παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα, η ευαισθησία της και η ειδικότητά της για την ανίχνευση τους, και την τροποποίηση της κλινικής φροντίδας με βάση τα αποτελέσματα των γενετικών αναλύσεων, απαιτεί περαιτέρω

αξιολόγηση.⁸⁶

Παρά το γεγονός ότι ο γενετικός έλεγχος παρέχει ελπίδα για τον εντοπισμό ατόμων σε κίνδυνο για αποτυχία της κλοπιδογρέλης, είναι τεχνικά απαιτητικός, χρονοβόρος, δαπανηρός και υπάρχει έλλειψη κλινικών δοκιμασιών. Αυτή τη στιγμή διερευνάται εάν ο συνδυασμός των δοκιμασιών λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων και των γενετικών αναλύσεων μπορεί να είναι ανώτερο από οποιαδήποτε μέθοδο ξεχωριστά.

Δοκιμασίες λειτουργικότητας αιμοπεταλίων σε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και σχέση με τα ισχαιμικά αποτελέσματα

ΑΣΠΙΡΙΝΗ

Η ασπιρίνη αναστέλλει μη αντιστρεπτά τη σερίνη 530 της κυκλοοξυγενάσης-1 (COX-1) που είναι υπεύθυνη για το σχηματισμό της θρομβοξάνης A2 από το αραχιδονικό οξύ. Επειδή τα αιμοπετάλια δεν έχουν την ικανότητα να παράγουν σημαντικές ποσότητες νέων COX, η επαγόμενη από την ασπιρίνη αναστολή της COX-1 διαρκεί για όλη τη διάρκεια ζωής των προσβεβλημένων αιμοπεταλίων. Η χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης (75-150 mg ημερησίως) αναστέλλει σχεδόν πλήρως την δραστηριότητα της COX-1 των αιμοπεταλίων μειώνοντας την πιθανότητα αρτηριακών θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου κατά 25%. Αν και έχουν υπάρξει πολλές εκθέσεις σχετικά με την δια και την ενδο-ατομική διακύμανση στην ανταπόκριση στην ασπιρίνη, οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι η αληθινή "αντίσταση στην ασπιρίνη" είναι εξαιρετικά σπάνια και εξαρτώμενη από τη δοκιμασία^{84,85}. Πρόσφατα, αυτό ορίστηκε ως η «απόλυτη» έλλειψη της ακετυλίωσης της COX-1 των αιμοπεταλίων με ασπιρίνη⁸⁴. Η παρατήρηση της κανονικής ή υψηλής δραστηριότητας των αιμοπεταλίων στη θεραπεία με ασπιρίνη προτάθηκε ότι είναι πιθανό να οφείλεται σε μη συμμόρφωση στο φάρμακο^{86,87} ή ταυτόχρονη χορήγηση ιβουπροφαίνης⁸⁸, η οποία μπορεί να περιορίσει την καρδιοπροστατευτική επιδράση του φαρμάκου. Πρόσφατα, οι Mayer και συνεργάτες πρότειναν ότι η υψηλή αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων υπό αγωγή με ασπιρίνη σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου ή θρόμβωση της στεφανιαίας ενδοπρόθεσης κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά την PCI σε μια ομάδα 7090 ασθενών που υποβλήθηκαν σε PCI⁸⁹. Αντιθέτως, η ADAPT-

DES που περιέλαβε 8.449 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI δεν βρήκε καμία συσχέτιση μεταξύ υψηλής αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων υπό αγωγή με ασπιρίνη και εμφάνισης θρόμβωσης της στεφανιαίας ενδοπρόθεσης⁴⁹.

Τα ευρήματα από τις μελέτες αξιολόγησης των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της ασπιρίνης υπόκεινται σε κριτική⁹⁰. Η υψηλή αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων υπό αγωγή με ασπιρίνη δεν σχετίστηκε με κλινικά αποτελέσματα και δεν αναγνώρισε μια ομάδα που να αποκρίνεται στην κλοπιδογρέλη όπως προσδιορίζεται με τον PFA 100⁹¹. Χρησιμοποιώντας τις LTA, VerifyNow και TEG, η παρατήρηση των δοσοεξαρτώμενων επιδράσεων παρά σχεδόν την πλήρη αναστολή του αραχιδονικού οξέος που προκαλεί συνάθροιση δείχνει ότι η ασπιρίνη μπορεί να ασκήσει αντιαιμοπεταλιακές ιδιότητες και άλλων οδών εκτός της COX-1⁸⁵. Επίσης, το γεγονός ότι πολλά διαθέσιμα PFTs δεν είναι ειδικά για τη μέτρηση της δραστηριότητας της COX-1 των αιμοπεταλίων μπορεί να εξηγήσει την ευρεία επικράτηση του «αντίστασης στην ασπιρίνη» σε δημοσιευμένες μελέτες και την έλλειψη συνεπούς συσχέτισης με τα κλινικά αποτελέσματα^{85,90,92}. Κατά συνέπεια, καμία δημοσιευμένη μελέτη δεν απευθύνεται στην κλινική αποτελεσματικότητα της τροποποίησης της δόσης της ασπιρίνης βασισμένη σε εργαστηριακό εύρημα «αντίστασης στην ασπιρίνη». Δεδομένου ότι η αύξηση της δόσης της ασπιρίνης δεν προσφέρει κλινικό όφελος και μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας από το γαστρεντερικό^{83,93}, οι τροποποιήσεις της δόσης με βάση τις PFTs είναι σε μεγάλο βαθμό συζητήσιμη. Επιπλέον, καθώς η πραγματική «αντίσταση στην ασπιρίνη» αποδείχθηκε ότι είναι σπάνια, η μέτρηση της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων μετά από θεραπεία με ασπιρίνη είναι απίθανο να μεταφραστεί σε κλινικό όφελος.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ P2Y₁₂

Υπήρξαν ισχυρά στοιχεία σχετικά με τις προγνωστικές επιπτώσεις της ατομικής μεταβλητότητας της απάντησης σε αναστολείς των υποδοχέων P2Y₁₂, ιδίως στην κλοπιδογρέλη. Ενημερωμένες Αμερικανικές και Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες πρότειναν, με σύσταση κατηγορίας IIB, την χρήση PFTs για να καθοδηγήσει την επιλογή θεραπείας με αναστολέα του υποδοχέα P2Y₁₂ σε επιλεγμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου που υποβλήθηκαν σε PCI, αν και δεν συνιστάται σαν εξέταση ρουτίνας⁷. Με βάση στην τρέχουσα «γνώμη των ειδικών», οι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς των υποδοχέων P2Y₁₂ με δραστηριότητα των αιμοπεταλίων πάνω από ένα ορισμένο όριο θεωρούνται ότι έχουν HTPR^{7,94}.

Ένας μεγάλος αριθμός μελετών παρατήρησης έχει δείξει μία συσχέτιση μεταξύ υψηλής δραστηριότητας των αιμοπεταλίων των ασθενών σε αναστολείς των υποδοχέων P2Y₁₂ και εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI, ιδίως της θρόμβωσης της στεφανιαίας ενδοπρόθεσης^{15, 28, 30, 41, 95-107}. Επίσης, ασθενείς με HTPR μετά από φόρτιση με κλοπιδογρέλη παρουσίασαν μεγαλύτερη επιβάρυνση ενδοστεφανιαίου θρόμβου, επιδείνωση της ροής και της διάχυσης του μυοκαρδίου μετά την PCI, καθώς και υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρδιακών συμβαμάτων κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας παρακολούθησης^{108,109}. Πρόσφατα, μια μεγάλη μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών παρατήρησης, όπου οι τιμές διαχωρισμού για τις τυποποιημένες PFTs θεσπίστηκαν για να καταστεί δυνατή η διαστρωμάτωση του κινδύνου σχετικά με ισχαιμικά επεισόδια, επιβεβαίωσε τη σύνδεση αυτή¹¹⁰. Από τους 21.000 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κλοπιδογρέλη (97%) και πρασουγρέλη (3%), το 41% εμφάνισαν HTPR βάσει ενιαίων cut-offs για τυποποιημένες PFTs, οι οποίες περιελάμβαναν τη VerifyNow, τη VASP και το Multiplate Analyser. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η αξιολόγηση της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολείς του υποδοχέα P2Y₁₂ θα μπορούσε να προσδιορίσει τους ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου (P <0.05) και θρόμβωσης του στεφανιαίας ενδοπρόθεσης (P <0,00001).

Η κλοπιδογρέλη εξακολουθεί να είναι ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος αναστολέας του υποδοχέα P2Y₁₂ για τη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων. Παρά την αποδεδειγμένη κλινική αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε μεγάλες κλινικές δοκιμές, η φαρμακοδυναμική δράση της κλοπιδογρέλης χαρακτηρίζεται από υψηλή δια- και ενδο-ατομική διακύμανση, με ανεπαρκή ανταπόκριση στο 5-44% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία, η οποία μεταφράζεται σε αυξημένο κίνδυνο επαναλαμβανόμενων ισχαιμικών επεισοδίων^{7,12}. Διάφοροι παράγοντες συμβάλλουν στην μεταβλητότητα της απόκρισης στην κλοπιδογρέλη, συμπεριλαμβανομένων γενετικών, κυτταρικών και κλινικών παραγόντων (όπως είναι η κακή απορρόφηση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία)¹². Η υψηλή αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων υπό αγωγή με κλοπιδογρέλη έχει δείξει ότι είναι ένας ισχυρός προγνωστικός παράγοντας υποτροπιάζοντων θρομβωτικών επεισοδίων μετά την PCI^{15, 28, 30, 41, 111, 112}. Αξίζει να σημειωθεί ότι μελέτες που χρησιμοποιούν PFTs έχουν επίσης δείξει ότι η ταυτόχρονη θεραπεία με ομεπραζόλη μπορεί να αναστέλλει ανταγω-

νιστικά την ενεργοποίηση της κλοπιδογρέλης, και συνεπώς μπορεί παράγει μια κατάσταση υψηλής δραστηριότητας των αιμοπεταλίων¹¹³.

Η μεταβλητότητα στην ατομική ανταπόκριση έχει επίσης περιγραφεί για τους νεώτερους αναστολείς του υποδοχέα P2Y₁₂, πρασουγρέλη και τικαγρελόρη¹¹⁴⁻¹¹⁶. Μια σειρά από μελέτες δείχνουν ότι η HTPR είναι κατά πολύ λιγότερο συχνή με πρασουγρέλη (Eli Lilly, Ηνωμένο Βασίλειο) και τικαγρελόρη (AstraZeneca, UK) σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη^{24, 117, 118}. Αυτό είναι ένα σημαντικό ζήτημα και μπορεί εξηγήσει τη μείωση των θρομβωτικών επεισοδίων που παρατηρήθηκε με αυτούς τους παράγοντες σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη^{119,120}, και επιπλέον τονίζει τη σημασία της αναγνώρισης της υψηλής αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων με κλοπιδογρέλη, προκειμένου να εξετάσει εναλλακτικές αντιαιμοπεταλιακές θεραπείες. Χρησιμοποιώντας τη ανάλυση VerifyNow P2Y12 σε 44 ασθενείς που παρουσιάζουν HTPR ενώ ήταν σε αγωγή με κλοπιδογρέλη, οι Αλεξόπουλος και συνεργάτες έδειξαν ότι η θεραπεία με τικαγρελόρη οδήγησε σε σημαντικά υψηλότερη αναστολή των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με την πρασουγρέλη 15 ημέρες μετά την PCI σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη¹¹⁸. Χρησιμοποιώντας την ίδια δοκιμασία, η τυχαίοποιημένη μελέτη RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) προτείνει ότι τα δύο φάρμακα μπορούν να ασκήσουν παρόμοια αναστολή των αιμοπεταλίων στις 2 και 4 ώρες μετά την δόση φόρτισης, με τη χρήση μορφίνης ως ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη της HTPR στις 2 ώρες.¹¹⁷

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ PAR-1

Το Voraparaxar (Merck & Co., NJ, USA) είναι ο μόνος από του στόματος ανταγωνιστής του ενεργοποιούμενου από πρωτεάση υποδοχέα-1 (PAR) -1 που έχει λάβει άδεια για κλινικές μελέτες. Ασκει τη δράση του αναστέλλοντας τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων μέσω του πεπτιδίου ενεργοποίησης του υποδοχέα της θρομβίνης (TRAP) με έναν δόσο-εξαρτώμενο τρόπο. Η προσθήκη voraparaxar στη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς μετά από ΟΣΣ μείωσε σημαντικά την εμφάνιση υποτροπιαζόντων ισχαιμικών επεισοδίων²¹. Η φαρμακοδυναμική υπομελέτη Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction (TRACER)¹²¹ έδειξε ότι το voraparaxar προκάλεσε μια ισχυρή αναστολή του PAR-1 που προκαλεί συσσώρευση των αιμοπεταλίων, όπως μετράται από τις αναλύσεις VerifyNow και VASP. Επιπλέον, έχει δείξει ότι το voraparaxar ασκεί ευνοϊκές επιδράσεις στη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων και στην ενδογενή θρομβόλυση, όπως μετράται από το

GT⁶⁴. Δεν είναι γνωστό αν οι δοκιμασίες λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων μπορούν να εντοπίσουν ασθενείς υψηλού κινδύνου με HTPR που θα επωφελούνται από την προσθήκη ενός ανταγωνιστή του PAR-1 στη θεραπευτική αγωγή τους.

Δοκιμασίες λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και η σχέση με αιμορραγικά αποτελέσματα

ΑΣΠΙΡΙΝΗ

Τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με το ρόλο των PFTs για την πρόβλεψη αιμορραγικών επεισοδίων με θεραπεία ασπιρίνης είναι αντικρουόμενα^{4,101}. Η μελέτη ADAPT-DES διαπίστωσε ότι η υψηλή αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων στην ασπιρίνη, όπως υποδεικνύεται από την δοκιμασία VerifyNow, ήταν αντίστροφως ανάλογη προς κλινικά σχετιζόμενη αιμορραγία⁴¹. Αντιθέτως, οι δοκιμασίες LTA και VerifyNow δεν ήταν σε θέση να εντοπίσουν ασθενείς που διatrέχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας σε 951 ασθενείς θεραπεία ασπιρίνης που υποβάλλονται σε PCI. Η μεγάλη μελέτη καταγραφής ISAR-ASPI, που μελέτησε 7090 διαδοχικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI, δεν έδειξε καμία διαφορά στην επίπτωση ενδονοσοκομειακών αιμορραγικών επεισοδίων (όπως αξιολογείται από τα μείζονα και ελάσσονα κριτήρια TIMI) μεταξύ της ομάδας υψηλής δραστηριότητας των αιμοπεταλίων με ασπιρίνη και τη μη υψηλής δραστηριότητα των αιμοπεταλίων. Ως εκ τούτου, υπάρχει έλλειψη αποδείξεων για την ικανότητα της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων με την ασπιρίνη για την πρόβλεψη αιμορραγικών επεισοδίων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ P2Y₁₂

Αρκετές μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει θετική συσχέτιση μεταξύ LTPR με αναστολείς P2Y₁₂ και επαναλαμβανόμενα αιμορραγικά επεισόδια^{24, 95, 122-128}. Σε μια μελέτη με 2533 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI, οι Sibbing και οι συνεργάτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με υψηλότερο επίπεδο αναστολής των αιμοπεταλίων με την κλοπιδογρέλη είχαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά αιμορραγίας σε σύγκριση με την υπόλοιπη ομάδα, όταν αξιολογήθηκαν με τη δοκιμασία Multiplate της επαγόμενης από ADP συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (2,2% έναντι 0,8%: $p = 0,001$)⁵¹. Μελέτες των ασθενών υπό αγωγή με κλο-

πιδογρέλη δείχνουν ότι οι PFTs μπορούν να προβλέψουν τον κίνδυνο αιμορραγίας που σχετίζεται με την αορτοστεφανιαία παράκαμψη και δυνητικά να καθοδηγήσουν το χρονοδιάγραμμα της χειρουργικής επέμβασης που ακολουθεί την διακοπή της κλοπιδογρέλης¹²⁹. Ορίστηκαν τιμές διαχωρισμού για LTPR για τυποποιημένες δοκιμασίες λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων για τη διαστρωμάτωση κινδύνου σημαντικής αιμορραγικών εκδηλώσεων⁷. Σε μια μεγάλη μετα-ανάλυση των προοπτικών μελετών παρατήρησης 21.000 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με κλοπιδογρέλη (97%) και πρασουγρέλης (3%), LTPR παρατηρήθηκε σε 20% των ασθενών⁶⁹. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με LTPR είχαν 1,7 φορές υψηλότερο κίνδυνο για μείζονες αιμορραγικές επιπλοκές από εκείνους με φυσιολογική αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων (P < 0,00001).

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ PAR-1

Η προσθήκη νογαραχαρ στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς μετά από ΟΣΣ συνοδεύτηκε με μεγάλη αιμορραγία²¹. Είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι η μεγάλη αιμορραγία έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης νοσηρότητας και θνησιμότητας σε αυτή την ομάδα των ασθενών²². Η έλλειψη ενός αξιόπιστου εργαλείου διαστρωμάτωσης του εξατομικευμένου κινδύνου, προκειμένου να εντοπιστούν εκείνοι που θα μπορούσαν να αποκτήσουν ξεκάθαρο κλινικό όφελος έχει περιορίσει την χρήση του νογαραχαρ στην κλινική πράξη.

Θεραπευτικό παράθυρο της αναστολής των αιμοπεταλίων

Οι ακραίες περιπτώσεις δραστηριότητας των αιμοπεταλίων υπό θεραπεία σχετίζονται με ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ασθενείς με HTPR είναι σε κίνδυνο υποτροπής ισχαιμικών επεισοδίων, όπως έμφραγμα και θρόμβωση του στεντ, ενώ αυτοί με LTPR διατρέχουν κίνδυνο αιμορραγίας. Ο στόχος των δοκιμασιών λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων είναι να προσδιορίσει ένα θεραπευτικό «sweet spot» της βέλτιστης λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, όπου ο κίνδυνος επανεμφάνισης ισχαιμικών επεισοδίων και αιμορραγίας είναι χαμηλός. Μια σημαντική πρόκληση είναι να προσδιοριστεί η καλύτερη δοκιμασία λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων και τα καλύτερα cut-points του «θεραπευτικού παραθύρου» της αναστολής των αιμοπεταλίων, όπου το καθαρό

κλινικό όφελος είναι υψηλότερο. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αυτό το θεραπευτικό παράθυρο δεν είναι απόλυτο και είναι πολυπαραγοντικό και ειδικό για τον κάθε ασθενή, δεδομένου ότι μπορεί να διαφέρει ανάλογα με την κλινική εικόνα (για παράδειγμα οξεία ή χρόνια στεφανιαία νόσος), την ηλικία, την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη και τη νεφρική δυσλειτουργία.^{130,131}

Εξατομικευμένη αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία

Η συσχέτιση μεταξύ της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων υπό θεραπεία και των κλινικών αποτελεσμάτων σε μελέτες παρατήρησης μετά από PCI και η απόδειξη ότι πιο ισχυρή αναστολή των αιμοπεταλίων οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα με λιγότερα θρομβωτικά επεισόδια, έχει οδηγήσει σε προτάσεις για εξατομικευμένη αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με βάση τα αποτελέσματα των PFTs. Δεδομένου ότι οι PFTs μπορούν να καθορίσουν, σε κάποιο βαθμό, αν ένα αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο έχει την επιθυμητή αντιαιμοπεταλιακή δράση προσδιορίζοντας ασθενείς με και χωρίς HTPR ή LTPR, μικρές πρώιμες πιλοτικές έρευνες, συμπεριλαμβανομένων μικρών τυχαιοποιημένων μελετών, διεξήχθησαν και πρότειναν ότι η τροποποίηση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με βάση τα αποτελέσματα των PFTs θα μπορούσε να μειώσει επαναλαμβανόμενα ισχαιμικά επεισόδια.¹³²⁻¹³⁶

Μελέτες υπέρ της χρήσης των δοκιμασιών λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων

Μια μικρή τυχαιοποιημένη μελέτη των Cuisset et al έδειξε ότι η επαυξημένη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή κατά τη διάρκεια εκλεκτικής PCI χρησιμοποιώντας ανταγωνιστή γλυκοπρωτεΐνης IIb/ IIIa για τους μη ανταποκρινόμενους στην κλοπιδογρέλη, βελτίωσε την κλινική έκβαση και δεν συσχετίστηκε με αύξηση της αιμορραγίας¹³⁶. Οι Valgimigli και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η πιροφιμπάνη μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης περιεπεμβατικού εμφράγματος του μυοκαρδίου σε 263 ασθενείς με HTPR μετά από εκλεκτική PCI σε μια διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη με τη χρήση VerifyNow¹³⁵. Η τυχαιοποιημένη μελέτη EFFICIENT (The EFFEffect of highdose Clopidogrel treatment) σε ασθενείς με αντίσταση στην κλοπιδογρέλη) έδειξε ότι υψηλή δόση κλοπιδο-

γρέλης ήταν πιο αποτελεσματική στην πρόληψη ανεπιθύμητων καρδιακών συμβαμάτων από την κανονική δόση, χωρίς αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας σε 94 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική PCI όπως εκτιμάται από τη ανάλυση VerifyNow P2Y₁₂.¹³² Σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη, οι Aradi και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι ένας μήνας χορήγηση δόσης συντήρησης των 150 mg κλοπιδογρέλης μειώνει την αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων και μπορεί να μειώνει τον κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών σε 200 ασθενείς με σταθερή στηθάγχη με HTPR προσδιοριζόμενη από LTA¹³³. Οι Wang et al. διαπίστωσαν ότι η προσαρμογή της κλοπιδογρέλης σε δόσεις συντήρησης για να αποκτηθεί δείκτης αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων (PRI) <50% μείωσε τη συχνότητα των ανεπιθύμητων καρδιακών επεισοδίων μετά την PCI χωρίς αύξηση αιμορραγίας σε 150 ασθενείς με HTPR προσδιοριζόμενη από VASP στη διάρκεια ενός έτους παρακολούθησης¹³⁴. Μια μετα-ανάλυση 10 κλινικών μελετών στις οποίες συμμετείχαν 4213 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI και παρουσίασαν HTPR, όπως μετρήθηκε με δοκιμασίες λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων ειδικές για ADP (VerifyNow, Multiplate HTPR, VASP ή LTA) έδειξε ότι η εντατικοποίηση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (επαναλαμβανόμενες δόσεις φόρτωσης ή Αύξηση της δόσης συντήρησης της κλοπιδογρέλης, πρασουγρέλης ή ανταγωνιστή της γλυκοπρωτεΐνης IIb/ IIIa) ήταν αποτελεσματική στη μείωση θρομβωτικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένων του καρδιαγγειακού θανάτου και της θρόμβωσης της στεφανιαίας ενδοπρόθεσης έως και 30 ημέρες μετά την PCI (p <0,01 για όλες τις θεραπείες), χωρίς αύξηση της αιμορραγίας¹³⁷.

Έχει επίσης προταθεί ότι η προσαρμογή της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας θα μπορούσε να μειώσει τα αιμορραγικά επεισόδια μετά την PCI σε ασθενείς που παρουσιάζουν LTPR^{138,139}. Στη μελέτη SWITCH POBA, οι ασθενείς με ΟΣΣ και LTPR προσδιοριζόμενη από VASP (PRI VASP <10%) 1 μήνα μετά την PCI άλλαξαν τη θεραπεία από πρασουγρέλη 10 mg σε κλοπιδογρέλη 75 mg ημερησίως και ελέχθησαν 1 μήνα αργότερα. Το PRI VASP ήταν σημαντικά υψηλότερο μετά την αλλαγή στην κλοπιδογρέλη από ό, τι σε πρασουγρέλη, και το 90% των ασθενών είχαν επαρκή ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη, με PRI VASP μεταξύ 10% και 50%. Τα αιμορραγικά επεισόδια μειώθηκαν σημαντικά κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης 1 μήνα με κλοπιδογρέλη¹³⁸. Σε μια άλλη μελέτη, υψηλού κινδύνου ασθενείς με ΟΣΣ που είχαν LTPR ή θεωρούνταν ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας άλλαξαν τη θεραπεία από πρασουγρέλη σε κλοπιδογρέλη, κάτι που οδήγησε σε ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών

εντός της βέλτιστου θεραπευτικού παράθυρου (30-208 μονάδες αντίδραση P2Y₁₂ [PRU]). Επιπλέον, οι ελάσσονες αιμορραγίας μειώθηκαν σημαντικά μετά την αλλαγή στην κλοπιδογρέλη, χωρίς σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια ή ισχαιμικές υποτροπές στον πληθυσμό της μελέτης.¹³⁹

Μελέτες που αμφισβητούν την κλινική σημασία των δοκιμασιών λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων

Παρά τα δεδομένα που υποστηρίζουν το ρόλο των PFTs ως προγνωστικό δείκτη του κινδύνου ανεπιθύμητων κλινικών εκβάσεων μετά από PCI, μεγάλες κλινικές μελέτες έχουν αποτύχει να αποδείξουν ότι τροποποίηση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας με βάση τα αποτελέσματα των PFTs μπορεί να βελτιώσει τα κλινικά αποτελέσματα.

Στην τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη GRAVITAS (Gauging Responsiveness with a VerifyNow Assay-Impact on Thrombosis and Safety)⁴³, η λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων μετρήθηκε σε 5.429 ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη 12-24 ώρες μετά από επιτυχή μη επείγουσα PCI. Στη μελέτη αυτή, η HTPR ορίστηκε ως PRU ≥ 230 με τη δοκιμασία VerifyNow. Η HTPR βρέθηκε στο 40,8% των ασθενών που έλαβαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, οι οποίοι τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν κλοπιδογρέλη 75 mg ή 150 mg για 6 μήνες. Η χρήση υψηλών δόσεων κλοπιδογρέλης σε σύγκριση με καθιερωμένη δόση δεν μειώνει την επίπτωση θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή θρόμβωσης της στεφανιαίας ενδοπρόθεσης (σχετικός κίνδυνος [HR], 1,01: διάστημα εμπιστοσύνης 95% [CI]: 0,58 - 1,76; P = 0,97). Αξίζει να σημειωθεί ότι, στη μελέτη GRAVITAS, στους ασθενείς με HTPR υπό κλοπιδογρέλη δεν δόθηκε πιο ισχυρός αναστολέας των υποδοχέων P2Y₁₂ όπως τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη.

Η μελέτη TRIGGER-PCI (Testing platelet Reactivity In patients under Going elective stent placement on clopidogrel to Guide alternative therapy with prasugrel)¹⁴⁰ με 3492 σταθερούς ασθενείς χαμηλού κινδύνου που υποβλήθηκαν σε PCI, όρισε την HTPR ως PRU > 208, όπως μετρήθηκε με τη δοκιμασία VerifyNow. Αυτό παρατηρήθηκε στο 17,9% των ασθενών, οι οποίοι στη συνέχεια έλαβαν είτε πρασουγρέλη 10 mg ημερησίως ή κλοπιδογρέλη 75 mg ημερησίως για 6 μήνες. Η μελέ-

τη τερματίστηκε πρόωρα, λόγω της χαμηλότερης από την αναμενόμενη επίπτωσης του πρωτεύοντος τελικού σημείου (καρδιαγγειακού θανάτου και εμφράγματος του μυοκαρδίου), που συνέβη σε μόνο έναν ασθενή στην ομάδα της κλοπιδογρέλης. Το συμπέρασμα ήταν ότι, ενώ η πρασουγρέλη μείωσε σημαντικά την αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων και το απόλυτο ποσοστό της HTPR σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, η κλινική χρησιμότητα αυτής της στρατηγικής δεν θα μπορούσε να αποδειχθεί σε αυτό το χαμηλό πληθυσμό υψηλού κινδύνου.

Η μελέτη ARCTIC (Assessment by a Double Randomization of a Conventional Antiplatelet Strategy versus a Monitoring-guided Strategy for Drug-Eluting Stent Implantation and of Treatment Interruption versus Continuation One Year after Stenting)¹⁴¹ έθεσε 2440 ασθενείς που ήταν προγραμματισμένοι για μη επείγουσα PCI σε μια στρατηγική δοκιμασιών λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων με την VerifyNow, με προσαρμογή του φαρμάκου σε ασθενείς που παρουσίαζαν HTPR, ή σε μία συμβατική στρατηγική χωρίς έλεγχο ή ρύθμιση των φαρμάκων. Η HTPR που ορίστηκε ως PRU > 235, εμφανίστηκε στο 34,5% των ασθενών που έλαβαν κλοπιδογρέλη και στο 7,6% των ασθενών που έλαβαν ασπιρίνη (ορίστηκε ως μονάδες αντιδραστικότητας της ασπιρίνης > 550). Η ταυτοποίηση τέτοιων HTPR οδήγησε στη χορήγηση μιας επιπλέον δόσης εφόδου κλοπιδογρέλης, πρασουγρέλης ή ασπιρίνης μαζί με αναστολείς των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Στους 12 μήνες, η προσαρμογή της θεραπείας με βάση τις δοκιμασίες λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων απέτυχε να μειώσει το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο (θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, θρόμβωση της στεφανιαίας ενδοπρόθεσης, εγκεφαλικό επεισόδιο, ή επείγουσα επαναγγείωση) σε σύγκριση με μία συμβατική στρατηγική (HR: 1.13; 95% CI: 0.98–1.29; P = 0.10). Περαιτέρω, το ποσοστό των μειζόνων αιμορραγιών ήταν παρόμοιο μεταξύ των δύο ομάδων.

Η πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, ανοιχτή μελέτη ANTARCTIC συμπεριέλαβε 877 ασθενείς ηλικίας 75 ετών κ άνω με ΟΣΣ που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική και απέτυχε να δείξει όφελος από την παρακολούθηση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας για του ηλικιωμένους ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς ξεκίνησαν πρασουγρέλη (5mg), με 442 να συνεχίζουν στη συμβατική θεραπεία (χωρίς προσαρμογή) και 435 στην παρακολούθηση και την προσαρμογή της θεραπείας, αν χρειαζόταν. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά των δύο ομάδων στο τελικό σημείο (καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, θρόμβωση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης ή επείγουσα

επαναγγείωση), που ήταν 9,9% και 9,3% αντιστοίχως (HR, 1,06, 95% CI, 0,69 έως 1,62, P = 0,80).

Υπάρχουν διάφορα κρίσιμα σημεία που σχετίζονται με το σχεδιασμό των μελετών αυτών. Αξίζει να σημειωθεί, ότι περιέλαβαν μόνο σταθερές μη επείγουσες περιπτώσεις, και οι ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης, όπως το STEMI, αποκλείστηκαν. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι ένας πιθανός ρόλος των PFTs βρίσκεται κυρίως στη μείωση του κινδύνου σε άτομα υψηλού κινδύνου, ένα αποτέλεσμα που μπορεί να καθεί, αν αξιολογηθούν μόνο οι ομάδες χαμηλού κινδύνου. Κατά συνέπεια, οι εν λόγω δοκιμές απέτυχαν να αξιολογήσουν μια μείωση σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Επιπλέον, αυτές οι δοκιμές επικεντρώθηκαν κυρίως στην ανάλυση VerifyNow. Δοκιμασίες όπως η PlaCor PRT και το GTT, που εκτελούνται στο αίμα χωρίς προσθήκες και μετρούν την ενδογενή δυναμική της θρομβίνης, φαίνεται να είναι πιο κοντά στη φυσιολογία αλλά μένει ακόμα να αξιολογηθούν. Επιπλέον, αυτές οι μελέτες δεν αξιολογούν ένα ευρύ φάσμα ισχυρών αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων και θα μπορούσε κανείς να υποστηρίξει, ότι η αξιολόγηση της ανταπόκρισης στην κλοπιδογρέλη σε ομάδες υψηλού κινδύνου, στην εποχή της διαθεσιμότητας της τικαγρελόρης και της πρασουγρέλης, είναι μάταιη και συνεπώς δεν θα πρέπει να εκτελείται και αντί αυτού οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν αυτούς τους πιο ισχυρούς παράγοντες. Εξαιτίας της έλλειψης μελετών που δείχνουν το όφελος των δοκιμασιών λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων σε κλινικά αποτελέσματα, οι κατευθυντήριες οδηγίες για την πρακτική αποθαρρύνουν τη χρήση ρουτίνας των δοκιμασιών σε όλους τους συμμετέχοντες, επιτρέποντας το ρόλο του σε επιλεγμένους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, δηλαδή σε εκείνους με θρόμβωση της στεφανιαίας ενδοπρόθεσης, σε υποψία μη συμμόρφωσης στη θεραπεία ή υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας⁷. Στο σύνολό τους, τα στοιχεία δείχνουν ότι, αν και η HTPR είναι ένας δείκτης κινδύνου, αρκετές αμφιβολίες παραμένουν όσον αφορά τη χρησιμότητά του ως "τροποποιησιμοι" παράγοντα κινδύνου.

Όφελι της εξατομικευμένης αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας

Παρά το γεγονός ότι οι νεότεροι αναστολείς των υποδοχέων P2Y₁₂, τικαγρελόρη και πρασουγρέλη, έχουν μειώσει την εμφάνιση επαναλαμβανόμενων ισχαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΟΣΣ, σημαντικός αριθμός ισχαιμικών επεισοδίων εξακολου-

θούν να σημειώνονται παρά τα φάρμακα. Αντίθετα, οι αιμορραγικές επιπλοκές παραμένουν ο αχίλλειος πτέρνα αυτών των παραγόντων. Οι PFTs θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για να αξιολογήσουν τόσο τον κίνδυνο θρόμβωσης όσο και αιμορραγίας, για να μεγιστοποιήσουν το καθαρό κλινικό όφελος, να μειώσουν τις επιπλοκές, με παράλληλη ελαχιστοποίηση του κόστους. Οι PFTs έχουν τη θεωρητική δυνατότητα να εντοπίζουν επίσης ασθενείς χωρίς HTPR που δεν απαιτούν πιο ισχυρούς αναστολείς των υποδοχέων P2Y₁₂ και συνεπώς μπορεί να ωφεληθούν από τη λήψη λιγότερο ισχυρών παραγόντων για τη μείωση του κινδύνου αιμορραγίας. Κατά συνέπεια, μια στρατηγική για τη μετάβαση από περισσότερο ισχυρούς αναστολείς του υποδοχέα P2Y₁₂ στη θεραπεία με κλοπιδογρέλη σε χαμηλού κινδύνου ασθενείς με ΟΣΣ θα έχει τεράστιες οικονομικές επιπτώσεις. Με τη μέτρηση της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων, το onset και offset των φαρμάκων, καθώς και η μεταβλητότητα της απόκριση σε διάφορα κλινικά σενάρια ή διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών θα μπορούσαν να αξιολογηθούν και να διερευνηθούν. Ωστόσο, δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία ότι οι ασθενείς χωρίς HTPR είναι «ασφαλείς» από υποτροπιάζοντα ισχαιμικά επεισόδια.

Η χρήση αυθαίρετων τιμών διαχωρισμού για να καθοριστεί η HTPR, και έτσι να διαφοροποιήσει την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων έναντι αποτυχίας στο κλινικό περιβάλλον, παραμένει πρόκληση και αμφιλεγόμενη. Μια απόλυτη μέτρηση της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας (δηλ. HTPR ή LTPR) έχει γενικά χρησιμοποιηθεί για να καθορίσει την αποτυχημένη ανταπόκριση στα αντιαιμοπεταλιακά, χωρίς να έχει μετρηθεί μια αρχική τιμή. Η ιδανική εργαστηριακή δοκιμασία για τη μέτρηση της απόκρισης στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή θα πρέπει να χρησιμοποιεί τυποποιημένες τεχνικές που μπορούν συγκεκριμένα, αξιόπιστα και αναπαραγώγιμα να ανιχνεύσουν μεταβολές στη δραστηριότητα του ενζύμου στόχου ή του υποδοχέα (π.χ. P2Y₁₂ για την κλοπιδογρέλη). Περαιτέρω, τα αποτελέσματα που λαμβάνονται θα πρέπει να συγκρίνονται πριν και κατά τη διάρκεια της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, προκειμένου να αξιολογηθεί καλύτερα η φαρμακολογική απόκριση. Μπορεί να μην έχουν σημασία οι απόλυτες, αλλά οι σχετικές μεταβολές στην αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων στην απόκριση στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Ωστόσο, τα επίπεδα της αρχικής αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων πριν την έναρξη της θεραπείας είναι συχνά δύσκολο να εξακριβωθούν στην κλινική πρακτική, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως τα άτομα με ΟΣΣ. Αυτό παραμένει μια ανησυχία, δεδομένης της μεταβλητότητας

με την πάροδο του χρόνου στην ανταπόκριση στην αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, η οποία φαίνεται να έχει αντίκτυπο και στην κλινική έκβαση. Ειδικότερα, οι μελέτες έχουν δείξει ότι η ανταπόκριση του αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου βελτιώνεται με την πάροδο του χρόνου, ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας^{98,99}. Δεδομένου ότι η πλειοψηφία των θρομβωτικών επιπλοκών εμφανίζονται στην πρώιμη φάση μετά από PCI, η λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων που μετράται αμέσως πριν ή μετά την PCI, και με επαναλαμβανόμενες δοκιμές, θα πρέπει να εξετάζεται για την αξιολόγηση της ανάγκης για εντατικοποίηση της θεραπείας στην οξεία φάση.

Δοκιμασίες λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων σε άλλες καρδιακές παθήσεις

Αποδείξεις για την χρησιμότητα των δοκιμασιών λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έχουν ερευνηθεί εκτεταμένα σε περιπτώσεις ΟΣΣ και σε σταθερούς ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI. Οι PFTs έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων σε ασθενείς υπό θεραπεία που υποβάλλονται σε διαδερμική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας και λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Αν και υπήρχε μια πολύ υψηλή συχνότητα εμφάνισης HTPR, τα αποτελέσματα των PFTs δεν προβλέπουν ούτε ισχαιμικές ή αιμορραγικές επιπλοκές¹⁴².

Η αύξηση της χρήσης διπλών αντιαιμοπεταλιακών σχημάτων με πιο ισχυρούς παράγοντες και τριπλή θεραπεία, δηλαδή ο συνδυασμός της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά ή αναστολείς PAR, πραγματικά μειώνουν την εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων σε ομάδες υψηλού κινδύνου με στεφανιαία νόσο. Αυτό έχει όμως ως κόστος τις αυξημένες αιμορραγικές επιπλοκές. PFTs, πιο συχνά το VerifyNow και VASP, έχουν χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό ασθενών με LTPR οι οποίοι μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, ακόμα χωρίς ελπιδοφόρα αποτελέσματα¹⁴³.

Συμπερασματικά, αν και οι PFTs μπορούν να εντοπίσουν ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, τροποποιώντας την κλινική θεραπεία με βάση τα αποτελέσματα των PFTs, είτε για να μειώσει τις θρομβωτικές επιπλοκές ή την αιμορραγία, αυτό δεν έχει μεταφραστεί σε κλινικό όφελος.

Μελλοντικές προοπτικές

Η εξατομικευμένη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για τη μείωση των επιπλοκών, τόσο των ισχαιμικών όσο των και αιμορραγικών, είναι ιδιαίτερα επιθυμητή για το άτομο και από την άποψη των οικονομικών της υγείας. Για να επιτευχθεί αυτό χρειάζονται, ειδικές, τυποποιημένες, ταχείες και εύκολες στη χρήση PFTs. Οι αποκλίσεις μεταξύ των διαθέσιμων δοκιμασιών και η ανυπαρξία οφέλους όσον αφορά την κλινική χρησιμότητα σε μεγάλες μελέτες έχουν υποβιβάσει αυτές τις εξετάσεις σήμερα σε ακαδημαϊκό ενδιαφέρον, όσον αφορά την άμεση φροντίδα των ασθενών. Είναι σημαντικό ότι, για να προβλέψει μία PFT τον ατομικό κίνδυνο, τα αποτελέσματα δεν θα πρέπει να ερμηνεύονται μεμονωμένα, αλλά στο κλινικό πλαίσιο, ώστε να παρέχει ένα πολύ πιο αξιόπιστο μοντέλο πρόβλεψης¹⁴⁴. Το βέλτιστο χρονοδιάγραμμα για τη μέτρηση της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων σε σχέση με τη δόση της από του στόματος αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως. Οι εν εξελίξει μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες (PLATFORM Trial [NCT01739556], TROPICAL-ACS Trial [NCT01959451] and OPTIMA Trial [NCT02319941]) θα παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες για την εξατομικευμένη αντιθρομβωτική αγωγή μετά την PCI. Βασισμένη στα διαθέσιμα στοιχεία, η δραστηριότητα των αιμοπεταλίων υπό θεραπεία είναι ένα καθιερωμένος δείκτης κινδύνου, όμως ακόμη δεν μπορεί να θεωρηθεί ένας τροποποιησιμος παράγοντας κινδύνου. Χρειάζονται μεγάλες και κατάλληλα σχεδιασμένες τυχαίοποιημένες μελέτες σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, χρησιμοποιώντας κλινικά σχετικές, φυσιολογικές δοκιμασίες της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων. Αυτό θα μπορούσε να περιλαμβάνει συνδυασμούς συμβατικών δοκιμασιών λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων, τον γενετικό έλεγχο και τις δοκιμασίες ινωδόλυσης. Μέχρι τα αποτελέσματα των μελλοντικών μελετών της εξατομικευμένης αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας να είναι διαθέσιμα, η χρήση ρουτίνας των δοκιμασιών λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων ή ο έλεγχος του γονότυπου στη φροντίδα των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο παραμένει αναπόδεικτη και ως εκ τούτου δεν μπορεί να συστηθεί στην παρούσα στιγμή.

Βιβλιογραφία

1. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med.* 2002;8(11):1227--34.
2. Michelson AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation.* 2004;110(19):e489--93.
3. Angiolillo DJ, Ferreiro JL. Antiplatelet and anticoagulant

therapy for atherothrombotic disease: the role of current and emerging agents. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2013;13(4):233--50.

4. Shahzad A, Kemp I, Mars C, Wilson K, Roome C, Cooper R, et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT--PPCI): an open--label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;384(9957):1849--58.
5. Steg PG, van 't Hof A, Hamm CW, Clemmensen P, Lapostolle F, Coste P, et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med.* 2013;369(23):2207--17.
6. Frelinger AL, Bhatt DL, Lee RD, Mulford DJ, Wu J, Nudurupati S, et al. Clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics vary widely despite exclusion or control of polymorphisms (CYP2C19, ABCB1, PON1), noncompliance, diet, smoking, co--medications (including proton pump inhibitors), and pre--existent variability in platelet function. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(8):872--9.
7. Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong YH, Angiolillo DJ, 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):2261--73.
8. Holmes MV, Perel P, Shah T, Hingorani AD, Casas JP. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta--analysis. *JAMA.* 2011;306(24):2704--14.
9. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, 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):919--33.
10. Sibbing D, Steinhubl SR, Schulz S, Schömig A, Kastrati A. Platelet aggregation and its association with stent thrombosis and bleeding in clopidogrel--treated patients: initial evidence of a therapeutic window. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(4):317--8.
11. Geisler T, Anders N, Paterok M, Langer H, Stellos K, Lindemann S, et al. Platelet response to clopidogrel is attenuated in diabetic patients undergoing coronary stent implantation. *Diabetes Care.* 2007;30(2):372--4.
12. Angiolillo DJ, Fernandez--Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Macaya C, Bass TA, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(14):1505--16.
13. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, 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):2923--32.
14. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(2):246--51.
15. Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehilli J, Vogt W, Schömig A, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point--of--care analysis and early drug--eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(10):849--56.
16. Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(11):1980--7.
17. Maree AO, Fitzgerald DJ. Variable platelet response to aspirin and clopidogrel in atherothrombotic disease. *Circulation.* 2007;115(16):2196--207.
18. Krishna V, Diamond GA, Kaul S. Do platelet function testing

- and genotyping improve outcome in patients treated with antithrombotic agents?: the role of platelet reactivity and genotype testing in the prevention of atherothrombotic cardiovascular events remains unproven. *Circulation*. 2012;125(10):1288--303; discussion 303.
19. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045--57.
 20. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001--15.
 21. Farag M, Patel H, Gorog DA. Adjunctive therapies to reduce thrombotic events in patients with a history of myocardial infarction: role of vorapaxar. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:3801--9.
 22. Chhatriwalla AK, Amin AP, Kennedy KF, House JA, Cohen DJ, Rao SV, et al. Association between bleeding events and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2013;309(10):1022--9.
 23. Serebruany VL, Aradi D, Kim MH, Sibbing D. Cangrelor infusion is associated with an increased risk for bleeding: meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2013;169(3):225--8.
 24. Bonello L, Mancini J, Pansieri M, Maillard L, Rossi P, Collet F, et al. Relationship between post-treatment platelet reactivity and ischemic and bleeding events at 1-year follow-up in patients receiving prasugrel. *J Thromb Haemost*. 2012;10(10):1999--2005.
 25. Paniccchia R, Priora R, Liotta AA, Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:133--48.
 26. Duke WW. The relation of blood platelets to hemorrhagic disease: Description of a method for determining the bleeding time and coagulation time and report of three cases of hemorrhagic disease relieved by blood transfusion. *JAMA*. 1910;55(14):1185--1192.
 27. Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P, Hayward CP, Kenny D, Nugent D, 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.
 28. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, Gori AM, Migliorini A, Giusti B, et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA*. 2011;306(11):1215--23.
 29. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, Kelder JC, Ruven HJ, Bal ET, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA*. 2010;303(8):754--62.
 30. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Gaborit B, Castelli C, Poyet R, et al. Predictive values of post-treatment adenosine diphosphate-induced aggregation and vasodilator-stimulated phosphoprotein index for stent thrombosis after acute coronary syndrome in clopidogrel-treated patients. *Am J Cardiol*. 2009;104(8):1078--82.
 31. Chen WH, Cheng X, Lee PY, Ng W, Kwok JY, Tse HF, et al. Aspirin resistance and adverse clinical events in patients with coronary artery disease. *Am J Med*. 2007;120(7):631--5.
 32. Cattaneo M, Hayward CP, Moffat KA, Pugliano MT, Liu Y, Michelson AD. Results of a worldwide survey on the assessment of platelet function by light transmission aggregometry: a report from the platelet physiology subcommittee of the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2009;7(6):1029.
 33. Harrison P, Mackie I, Mumford A, Briggs C, Liesner R, Winter M, et al. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *Br J Haematol*. 2011;155(1):30--44.
 34. Schwarz UR, Geiger J, Walter U, Eigenthaler M. Flow cytometry analysis of intracellular VASP phosphorylation for the assessment of activating and inhibitory signal transduction pathways in human platelets---definition and detection of ticlopidine/clopidogrel effects. *Thromb Haemost*. 1999;82(3):1145-52.
 35. Grossmann R, Sokolova O, Schnurr A, Bonz A, Porsche C, Obergfell A, et al. Variable extent of clopidogrel responsiveness in patients after coronary stenting. *Thromb Haemost*. 2004;92(6):1201--6.
 36. Rechner AR. Platelet function testing in clinical diagnostics. *Hamostaseologie*. 2011;31(2):79--87.
 37. Sucker C, Litmathe J, Feindt P, Zotz R. Platelet function analyzer (PFA-- 100) as a useful tool for the prediction of transfusion requirements during aortic valve replacement. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;59(4):233--6.
 38. Cammerer U, Dietrich W, Rampf T, Braun SL, Richter JA. The predictive value of modified computerized thromboelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2003;96(1):51--7, table of contents.
 39. Mirkhel A, Peyster E, Sundeen J, Greene L, Michelson AD, Hasan A, et al. Frequency of aspirin resistance in a community hospital. *Am J Cardiol*. 2006;98(5):577--9.
 40. von Beckerath N, Pogatsa--Murray G, Wiecek A, Sibbing D, Schömig A, Kastrati A. Correlation of a new point--of--care test with conventional optical aggregometry for the assessment of clopidogrel responsiveness. *Thromb Haemost*. 2006;95(5):910--1.
 41. Stone GW, Witzencbichler B, Weisz G, Rinaldi MJ, Neumann FJ, Metzger DC, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT--DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet*. 2013;382(9892):614--23.
 42. Brar SS, ten Berg J, Marcucci R, Price MJ, Valgimigli M, Kim HS, 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):1945--54.
 43. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, et al. Standard--vs high--dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011;305(11):1097--105.
 44. Cattaneo M. Response variability to clopidogrel: is tailored treatment, based on laboratory testing, the right solution? *J Thromb Haemost*. 2012;10(3):327--36.
 45. Shenkman B, Matetzky S, Fefer P, Hod H, Einav Y, Lubetsky A, et al. Variable responsiveness to clopidogrel and aspirin among patients with acute coronary syndrome as assessed by platelet function tests. *Thromb Res*. 2008;122(3):336--45.
 46. van Werkum JW, Kleibeuker M, Postma S, Bouman HJ, Elsenberg EH, ten Berg JM, et al. A comparison between the Plateletworks--assay and light transmittance aggregometry for monitoring the inhibitory effects of clopidogrel. *Int J Cardiol*. 2010;140(1):123--6.
 47. Würtz M, Hvas AM, Christensen KH, Rubak P, Kristensen SD, Grove EL. Rapid evaluation of platelet function using the Multiplate® Analyzer. *Platelets*. 2014;25(8):628--33.
 48. Paniccchia R, Antonucci E, Maggini N, Miranda M, Gori AM, Marcucci R, et al. Comparison of methods for monitoring residual platelet reactivity after clopidogrel by point--of--care tests on whole blood in high--risk patients. *Thromb Haemost*. 2010;104(2):287--92.
 49. Paniccchia R, Antonucci E, Maggini N, Romano E, Gori AM, Marcucci R, et al. Assessment of platelet function on whole blood by multiple electrode aggregometry in high--risk

- patients with coronary artery disease receiving antiplatelet therapy. *Am J Clin Pathol.* 2009;131(6):834--42.
50. Ranucci M, Baryshnikova E, Soro G, Ballotta A, De Benedetti D, Conti D, et al. Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(1):123--9.
 51. Sibbing D, Schulz S, Braun S, Morath T, Stegherr J, Mehilli J, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *J Thromb Haemost.* 2010;8(2):250--6.
 52. Solomon C, Hartmann J, Osthaus A, Schöchl H, Raymondos K, Koppert W, et al. Platelet concentrates transfusion in cardiac surgery in relation to preoperative point-of-care assessment of platelet adhesion and aggregation. *Platelets.* 2010;21(3):221--8.
 53. Rahe-Meyer N, Winterhalter M, Boden A, Froemke C, Piepenbrock S, Calatzis A, et al. Platelet concentrates transfusion in cardiac surgery and platelet function assessment by multiple electrode aggregometry. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(2):168--75.
 54. Sankarankutty A, Nascimento B, Teodoro da Luz L, Rizoli S. TEG® and ROTEM® in trauma: similar test but different results? *World J Emerg Surg.* 2012;7 Suppl 1:S3.
 55. Perry DJ, Fitzmaurice DA, Kitchen S, Mackie IJ, Mallett S. Point-of-care testing in haemostasis. *Br J Haematol.* 2010;150(5):501--14.
 56. Agarwal S, Coakley M, Coakely M, Reddy K, Riddell A, Mallett S. Quantifying the effect of antiplatelet therapy: a comparison of the platelet function analyzer (PFA-100) and modified thromboelastography (mTEG) with light transmission platelet aggregometry. *Anesthesiology.* 2006;105(4):676--83.
 57. Okafor O, Gorog D. Endogenous fibrinolysis: an important mediator of thrombus formation and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1683--99.
 58. Würtz M, Hvas AM, Wulff LN, Kristensen SD, Grove EL. Shear-induced platelet aggregation in aspirin-treated patients: initial experience with the novel PlaCor PRT device. *Thromb Res.* 2012;130(5):753--8.
 59. Farag M, Srinivasan M, Wellsted D, Sullivan K, Gorog D. Assessment of endogenous thrombolysis predicts cardiovascular risk in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Heart.* 2016;102:A69--A70.
 60. Saraf S, Christopoulos C, Salha IB, Stott DJ, Gorog DA. Impaired endogenous thrombolysis in acute coronary syndrome predicts cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(19):2107--15.
 61. Sharma S, Farrington K, Kozarski R, Christopoulos C, Niespialowska--Studen M, Moffat D, et al. Impaired thrombolysis: a novel cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Eur Heart J.* 2013;34(5):354--63.
 62. Farag M, Niespialowska--Studen M, Okafor O, Artman B, Srinivasan M, Khan A, et al. Relative effects of different non-vitamin K antagonist oral anticoagulants on global thrombotic status in atrial fibrillation. *Platelets.* 2016:1--7.
 63. Otsui K, Gorog DA, Yamamoto J, Yoshioka T, Iwata S, Suzuki A, et al. Global Thrombolysis Test -- a possible monitoring system for the effects and safety of dabigatran. *Thromb J.* 2015;13:39.
 64. Rosser G, Tricoci P, Morrow D, Christopoulos C, Niespialowska--Studen MN, Kozarski R, et al. PAR-1 antagonist vorapaxar favorably improves global thrombotic status in patients with coronary disease. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;38(4):423--9.
 65. Yamamoto J, Inoue N, Otsui K, Ishii H, Gorog DA. Global Thrombolysis Test (GTT) can detect major determinants of haemostasis including platelet reactivity, endogenous fibrinolytic and thrombin generating potential. *Thromb Res.* 2014;133(5):919--26.
 66. Gorog DA, Sweeny JM, Fuster V. Antiplatelet drug 'resistance'. Part 2: laboratory resistance to antiplatelet drugs--fact or artifact? *Nat Rev Cardiol.* 2009;6(5):365--73.
 67. Cattaneo M. Resistance to antiplatelet drugs: molecular mechanisms and laboratory detection. *J Thromb Haemost.* 2007;5 Suppl 1:230--7.
 68. Cuisset T, Frere C, Poyet R, Quilici J, Gaborit B, Bali L, et al. Clopidogrel response: head-to-head comparison of different platelet assays to identify clopidogrel non responder patients after coronary stenting. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103(1):39--45.
 69. Varenhorst C, James S, Erlinge D, Braun OO, Brandt JT, Winters KJ, et al. Assessment of P2Y(12) inhibition with the point-of-care device VerifyNow P2Y12 in patients treated with prasugrel or clopidogrel coadministered with aspirin. *Am Heart J.* 2009;157(3):562.e1--9.
 70. Lordkipanidzé M, Pharand C, Nguyen TA, Schampaert E, Palisaitis DA, Diodati JG. Comparison of four tests to assess inhibition of platelet function by clopidogrel in stable coronary artery disease patients. *Eur Heart J.* 2008;29(23):2877--85.
 71. Gorog DA, Jeong YH. Platelet function tests: why they fail to guide personalized antithrombotic medication. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(5).
 72. Baine KR, Fu Y, Wagner GS, Goodman SG, Ross A, Granger CB, et al. Spontaneous reperfusion in ST-elevation myocardial infarction: comparison of angiographic and electrocardiographic assessments. *Am Heart J.* 2008;156(2):248--55.
 73. Fefer P, Hod H, Hammerman H, Boyko V, Behar S, Matetzky S, et al. Relation of clinically defined spontaneous reperfusion to outcome in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2009;103(2):149--53.
 74. investigators AotSaEoaNTSwPCIA--P. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet.* 2006;367(9510):569--78.
 75. Pretorius E, Oberholzer HM, van der Spuy WJ, Franz RC. Comparing techniques: the use of recalcified plasma in comparison with citrated plasma alone and in combination with thrombin in ultrastructural studies. *Hematology.* 2011;16(6):337--40.
 76. Wasowicz M, Srinivas C, Meineri M, Banks B, McCluskey SA, Karkouti K. Technical report: analysis of citrated blood with thromboelastography: comparison with fresh blood samples. *Can J Anaesth.* 2008;55(5):284--9.
 77. Rajwal S, Richards M, O'Meara M. The use of recalcified citrated whole blood --- a pragmatic approach for thromboelastography in children. *Paediatr Anaesth.* 2004;14(8):656--60.
 78. Hulot JS, Collet JP, Silvain J, Pena A, Bellemain-Appaix A, Barthélémy O, et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(2):134--43.
 79. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p--450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009;360(4):354--62.
 80. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2009;360(4):363--75.
 81. Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet.* 2009;373(9660):309--17.
 82. Cattaneo M. Potential clinical utility of genetic and platelet

- function tests in patients on treatment with clopidogrel. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013;14 Suppl 1:S16--21.
83. Collaboration AT. 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):71--86.
 84. Kovács EG, Katona E, Bereczky Z, Homoródi N, Balogh L, Tóth E, et al. New direct and indirect methods for the detection of cyclooxygenase 1 acetylation by aspirin; the lack of aspirin resistance among healthy individuals. *Thromb Res*. 2013;131(4):320--4.
 85. Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J, Newcomer J, Weng W, Neerchal NK, et al. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Circulation*. 2007;115(25):3156--
 86. Grosser T, Fries S, Lawson JA, Kapoor SC, Grant GR, FitzGerald GA. Drug resistance and pseudo-resistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation*. 2013;127(3):377--85.
 87. Lordkipanidzé M, Pharand C, Schampaert E, Turgeon J, Palisaitis DA, Diodati JG. 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):1702--8.
 88. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001;345(25):1809--17.
 89. Mayer K, Bernlochner I, Braun S, Schulz S, Orban M, Morath T, et al. Aspirin treatment and outcomes after percutaneous coronary intervention: results of the ISAR-ASPI registry. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(9):863--71.
 90. Patrono C, Rocca B. Drug insight: aspirin resistance---fact or fashion? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4(1):42--50.
 91. Pettersen A, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H. High On--Aspirin Platelet Reactivity and Clinical Outcome in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Results From ASCET (Aspirin Nonresponsiveness and Clopidogrel Endpoint Trial). *J Am Heart Assoc*. 2012;1(3):e000703.
 92. Angiolillo DJ, Cho JR. Aspirin treatment and outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention: is there a role for pharmacodynamic testing? *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(9):872--4.
 93. Sun JC, Whitlock R, Cheng J, Eikelboom JW, Thabane L, Crowther MA, et al. The effect of pre-operative aspirin on bleeding, transfusion, myocardial infarction, and mortality in coronary artery bypass surgery: a systematic review of randomized and observational studies. *Eur Heart J*. 2008;29(8):1057--71.
 94. Aradi D, Storey RF, Komócsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2014;35(4):209--15.
 95. Cuisset T, Grosdidier C, Loundou AD, Quilici J, Loosveld M, Camoin L, et al. Clinical implications of very low on-treatment platelet reactivity in patients treated with thienopyridine: the POBA study (predictor of bleedings with antiplatelet drugs). *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(8):854--63.
 96. Mangiacapra F, Patti G, Barbato E, Peace AJ, Ricottini E, Vizzi V, et al. A therapeutic window for platelet reactivity for patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA--PROVE (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-- Platelet Reactivity for Outcome Validation Effort) study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(3):281--9.
 97. Sibbing D, Bernlochner I, Schulz S, Massberg S, Schömig A, Mehilli J, et al. Prognostic value of a high on--clopidogrel treatment platelet reactivity in bivalirudin versus abciximab treated non--ST--segment elevation myocardial infarction patients. ISAR--REACT 4 (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment--4) platelet substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(5):369--77.
 98. Campo G, Parrinello G, Ferraresi P, Lunghi B, Tebaldi M, Miccoli M, et al. Prospective evaluation of on--clopidogrel platelet reactivity over time in patients treated with percutaneous coronary intervention relationship with gene polymorphisms and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(25):2474--83.
 99. Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS, Lillie E, Manoukian SV, Berger PB, et al. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time--dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y12 assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. *Circulation*. 2011;124(10):1132--7.
 100. Campo G, Fileti L, de Cesare N, Meliga E, Furgieri A, Russo F, et al. Long-- term clinical outcome based on aspirin and clopidogrel responsiveness status after elective percutaneous coronary intervention: a 3T/2R (tailoring treatment with tirofiban in patients showing resistance to aspirin and/or resistance to clopidogrel) trial substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(18):1447--55.
 101. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, Kelder JC, Ten Berg JM, Hackeng CM. High on--aspirin platelet reactivity as measured with aggregation--based, cyclooxygenase--1 inhibition sensitive platelet function tests is associated with the occurrence of atherothrombotic events. *J Thromb Haemost*. 2010;8(10):2140--8.
 102. Gurbel PA, Bliden KP, Navickas IA, Mahla E, Dichiara J, Suarez TA, et al. Adenosine diphosphate--induced platelet--fibrin clot strength: a new thrombelastographic indicator of long--term poststenting ischemic events. *Am Heart J*. 2010;160(2):346--54.
 103. Marcucci R, Gori AM, Panizza R, Giusti B, Valente S, Giglioli C, et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12--month follow-up. *Circulation*. 2009;119(2):237--42.
 104. Gurbel PA, Antonino MJ, Bliden KP, Dichiara J, Suarez TA, Singla A, et al. Platelet reactivity to adenosine diphosphate and long--term ischemic event occurrence following percutaneous coronary intervention: a potential antiplatelet therapeutic target. *Platelets*. 2008;19(8):595--604.
 105. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, Valencia R, Stinis CT, Levisay JP, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug--eluting stent implantation. *Eur Heart J*. 2008;29(8):992--1000.
 106. Bonello L, Paganelli F, Arpin--Bornet M, Auquier P, Sampol J, Dignat--George F, et al. Vasodilator--stimulated phosphoprotein phosphorylation analysis prior to percutaneous coronary intervention for exclusion of postprocedural major adverse cardiovascular events. *J Thromb Haemost*. 2007;5(8):1630--6.
 107. Frere C, Cuisset T, Quilici J, Camoin L, Carvajal J, Morange PE, et al. ADP-- induced platelet aggregation and platelet reactivity index VASP are good predictive markers for clinical outcomes in non--ST elevation acute coronary syndrome. *Thromb Haemost*. 2007;98(4):838--43.
 108. Vavuranakis M, Vrachatis DA, Papaioannou TG, Archontakis S, Kalogeras KI, Karioti MG, et al. Residual platelet reactivity after clopidogrel loading in patients

- with ST-elevation myocardial infarction undergoing an unexpectedly delayed primary percutaneous coronary intervention. -- Impact on intracoronary thrombus burden and myocardial perfusion. *Circ J*. 2011;75(9):2105--12.
109. Vavuranakis M, Kalogeras K, Dages N, Kariori M, Vrachatis D, Moldovan C, et al. Residual platelet reactivity after clopidogrel loading in ST-elevation myocardial infarction patients undergoing a delayed catheterization. Impact on long term clinical events. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):1292--3.
 110. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, Gurbel PA, Tantry US, Huber K, et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2015;36(27):1762--71.
 111. Geisler T, Langer H, Wydymus M, Göhring K, Zürn C, Bigalke B, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J*. 2006;27(20):2420--5.
 112. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Ferenc M, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(9):1742--50.
 113. Bates ER, Lau WC, Angiolillo DJ. Clopidogrel--drug interactions. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(11):1251--63.
 114. Ferreira JL, Ueno M, Tello-Montoliu A, Tomasello SD, Secheran N, Desai B, et al. Impact of prasugrel reload dosing regimens on high on-treatment platelet reactivity rates in patients on maintenance prasugrel therapy. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(2):182--4.
 115. Laine M, Toesca R, Berbis J, Frere C, Barnay P, Pansieri M, et al. Platelet reactivity evaluated with the VASP assay following ticagrelor loading dose in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Res*. 2013;132(1):e15--8.
 116. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Gkizas V, Kassimis G, Theodoropoulos KC, Makris G, et al. Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(6):797--804.
 117. Parodi G, Valenti R, Bellandi B, Migliorini A, Marcucci R, Comito V, et al. Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(15):1601--6.
 118. Alexopoulos D, Galati A, Xanthopoulou I, Mavronasiou E, Kassimis G, Theodoropoulos KC, et al. Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary intervention: a pharmacodynamic study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(3):193--9.
 119. Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, Desai B, Ecob R, Husted S, et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(18):1456--62.
 120. Michelson AD, Frelinger AL, Braunwald E, Downey WE, Angiolillo DJ, Xenopoulos NP, et al. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON--TIMI 38 trial. *Eur Heart J*. 2009;30(14):1753--63.
 121. Storey RF, Kotha J, Smyth SS, Moliterno DJ, Rorick TL, Moccetti T, et al. Effects of vorapaxar on platelet reactivity and biomarker expression in non-ST-elevation acute coronary syndromes. The TRACER Pharmacodynamic Substudy. *Thromb Haemost*. 2014;111(5):883--91.
 122. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, O'Connor SA, Kerneis M, Castelli C, et al. Prasugrel monitoring and bleeding in real world patients. *Am J Cardiol*. 2013;111(1):38--44.
 123. Parodi G, Bellandi B, Venditti F, Carrabba N, Valenti R, Migliorini A, et al. Residual platelet reactivity, bleedings, and adherence to treatment in patients having coronary stent implantation treated with prasugrel. *Am J Cardiol*. 2012;109(2):214--8.
 124. Patti G, Pasceri V, Vizzi V, Ricottini E, Di Sciascio G. Usefulness of platelet response to clopidogrel by point-of-care testing to predict bleeding outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention (from the Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty--Bleeding Study). *Am J Cardiol*. 2011;107(7):995--1000.
 125. Serebruany V, Rao SV, Silva MA, Donovan JL, Kannan AO, Makarov L, et al. Correlation of inhibition of platelet aggregation after clopidogrel with post discharge bleeding events: assessment by different bleeding classifications. *Eur Heart J*. 2010;31(2):227--35.
 126. Mokhtar OA, Lemesle G, Armero S, Mancini J, Bonello C, Tahirou I, et al. Relationship between platelet reactivity inhibition and non-CABG related major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Res*. 2010;126(2):e147--9.
 127. Tsukahara K, Kimura K, Morita S, Ebina T, Kosuge M, Hibi K, et al. Impact of high-responsiveness to dual antiplatelet therapy on bleeding complications in patients receiving drug-eluting stents. *Circ J*. 2010;74(4):679--85.
 128. Cuisset T, Cayla G, Frere C, Quilici J, Poyet R, Gaborit B, et al. Predictive value of post-treatment platelet reactivity for occurrence of post-discharge bleeding after non-ST elevation acute coronary syndrome. Shifting from antiplatelet resistance to bleeding risk assessment? *EuroIntervention*. 2009;5(3):325--9.
 129. Grove EL, Hossain R, Storey RF. Platelet function testing and prediction of procedural bleeding risk. *Thromb Haemost*. 2013;109(5):817--24.
 130. Mangiacapra F, Peace A, Barbato E, Patti G, Gatto L, Ricottini E, et al. Thresholds for platelet reactivity to predict clinical events after coronary intervention are different in patients with and without diabetes mellitus. *Platelets*. 2014;25(5):348--56.
 131. Angiolillo DJ, Bernardo E, Capodanno D, Vivas D, Sabaté M, Ferreira JL, et al. Impact of chronic kidney disease on platelet function profiles in diabetes mellitus patients with coronary artery disease taking dual antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(11):1139--46.
 132. Ari H, Ozkan H, Karacinar A, Ari S, Koca V, Bozat T. The Effect of high-dose Clopidogrel treatment in patients with clopidogrel resistance (the EFFICIENT trial). *Int J Cardiol*. 2012;157(3):374--80.
 133. Aradi D, Rideg O, Vorobcsuk A, Magyarlaci T, Magyarai B, Kónyi A, et al. Justification of 150 mg clopidogrel in patients with high on-clopidogrel platelet reactivity. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(4):384--92.
 134. Wang XD, Zhang DF, Zhuang SW, Lai Y. Modifying clopidogrel maintenance doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index improves clinical outcome in patients with clopidogrel resistance. *Clin Cardiol*. 2011;34(5):332--8.
 135. Valgimigli M, Campo G, de Cesare N, Meliga E, Vranckx P, Furgieri A, et al. Intensifying platelet inhibition with tirofiban in poor responders to aspirin, clopidogrel, or both agents undergoing elective coronary intervention: results from the double-blind, prospective, randomized Tailoring Treatment with Tirofiban in Patients Showing Resistance to Aspirin and/or Resistance to Clopidogrel study. *Circulation*. 2009;119(25):3215--22.
 136. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Morange PE, Mouret JP, Bali

- L, et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors improve outcome after coronary stenting in clopidogrel nonresponders: a prospective, randomized study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008;1(6):649--53.
137. Aradi D, Komócsi A, Price MJ, Cuisset T, Ari H, Hazarbasanov 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):2140--8.
138. Deharo P, Pons C, Pankert M, Bonnet G, Quilici J, Grosdidier C, et al. Effectiveness of switching 'hyper responders' from Prasugrel to Clopidogrel after acute coronary syndrome: the POBA (Predictor of Bleeding with Antiplatelet drugs) SWITCH study. *Int J Cardiol.* 2013;168(5):5004--5.
139. Kerneis M, Silvain J, Abtan J, Cayla G, O'Connor SA, Barthélémy O, et al. Switching acute coronary syndrome patients from prasugrel to clopidogrel. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(2):158--65.
140. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Müller U, 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):2159--64.
141. Collet JP, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med.* 2012;367(22):2100--9.
142. Polzin A, Schleicher M, Seidel H, Scharf RE, Merx MW, Kelm M, et al. High on-treatment platelet reactivity in transcatheter aortic valve implantation patients. *Eur J Pharmacol.* 2015;751:24--7.
143. Gorog DA, Otsui K, Inoue N. Usefulness of platelet function tests to predict bleeding with antithrombotic medications. *Cardiol Rev.* 2015;23(6):323--7.
144. Dretzke J, Riley RD, Lordkipanidzé M, Jowett S, O'Donnell J, Ensor J, et al. The prognostic utility of tests of platelet function for the detection of 'aspirin resistance' in patients with established cardiovascular or cerebrovascular disease: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2015;19(37):1--366.

Platelet Function Tests

Katsigianni M, Kalatzis H, Kalogeras K, Vavouranakis M, Oikonomou E, Vaina S, Tsigkou V, Siasos G, Lazaros G, Vavouranakis E, Tousoulis D

First Department of Cardiology, Hippokraton General Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens

Abstract

Despite the existence of guidelines for the use of antiplatelet medication in thrombotic episode prevention in cardiovascular patients, personalized optimal treatment remains unclear. For acute coronary syndrome patients or those undergoing PCI, strong antiplatelet therapy is recommended, but still some patients present with thrombotic or hemorrhagic events. These events are linked with the established intrapersonal variability of antiplatelet response, especially clopidogrel. Platelet function tests (PFTs) have been used in an effort to predict thrombotic risk and monitor antiplatelet response. Even though the etiology of thrombotic and hemorrhagic events is multifactorial, the observations that a) high platelet activity is linked with relapsing thrombosis and b) low platelet reactivity is linked with hemorrhage, have raised the hope of the identification of high risk patients with PFTs. There has been some early enthusiasm for PFT-guided personalized antiplatelet therapy. Few studies have been conducted and there is no evidence that treatment modification influences the outcome, this being possibly attributable to inherent study limitations. There is also a significant concern for PFT correspondence to the in vivo condition. Improvement upon current techniques native blood, high shear, use of a global stimulus instead of individual agonists, thrombin and fibrinolytic potential evaluation is aimed at making the tests more compatible with physiology. Maybe the PFT results should be examined in combination with other prognostic factors, thus creating a more complex predictive model. The present article offers a review of the role and value of available PFTs in modern clinical practice, with emphasis on possible future individualized antiplatelet regimens in high-risk patients.

KEYWORDS: Platelet function tests, antiplatelet treatment, individualized therapy, thrombosis, bleeding