

## Aká je optimálna začiatková dávka klopido­gre­lu pred primárnou perkutánnou koronárnou intervenciou?

FRANTIŠEK KOVÁŘ, ROMAN MARGÓCZY, PETER KRAJČÍ, PETER MEČIAR,  
PETER KURRAY, ROMAN ALBERTY<sup>1</sup>  
Banská Bystrica, Slovenská republika

KOVÁŘ F, MARGÓCZY R, KRAJČÍ P, MEČIAR P, KURRAY P, ALBERTY R. **Aká je optimálna začiatková dávka klopido­gre­lu pred primárnou perkutánnou koronárnou intervenciou?** *Cardiol* 2006;15(6):290–295

**Cieľ:** Porovnať koronarografické nálezy, primárnu perkutánnu koronárnu intervenciu a včasný klinický priebeh u pacientov s infarktom myokardu s eleváciami segmentov ST po podaní klopido­gre­lu 300 mg (skupina A) alebo 600 mg (skupina B) na začiatku.

**Súbor a metódy:** Retrospektívna analýza konzekutívnych pacientov transportovaných s eleváciami segmentov ST na primárnu perkutánnu koronárnu intervenciu. Vyhodnotil sa prietok infarktovou koronárnou tepnou na vstupnom koronarografickom náleze, frekvencia direktného stentingu, potreba použitia antagonistov IIb/IIIa receptorov, včasná trombóza stentu, krváca­vé komplikácie a nemocničná mortalita.

**Výsledky:** V sledovanom období na naše pracovisko preložili pre elevácie segmentov ST v skupine A 106 pacientov vo veku 40 – 86 rokov (priemer 59 rokov) a v skupine B 107 chorých vo veku 33 – 85 rokov (priemer 61 rokov). Uzáver infarktovej koronárnej tepny sa vyskytol u 69 pacientov (65,1 %) v skupine A oproti 58 (54,3 %) v skupine B ( $p = 0,0694$ ), direktný stenting sa vykonal u 46 (43,4 %) v skupine A vs 43 (43,2 %) v skupine B ( $p = 0,3685$ ). Antagonisty IIb/IIIa receptorov sme použili u 53 chorých (50 %) v skupine A vs 24 (22,4 %) v skupine B ( $p < 0,001$ ), včasná trombóza stentu sa vyskytla u 10 pacientov (9,4 %) v skupine A vs štyria pacienti (3,7 %) v skupine B ( $p = 0,0771$ ). Významné krvácanie sa nepozorovalo, výskyt malých krvácaní v mieste punkcie arteria femoralis bol v oboch skupinách podobný (6 % vs 9 %,  $p = ns$ ). Úmrtie počas hospitalizácie nastalo v skupine A u šiestich chorých (5,7 %) oproti siedmim pacientom (6,5 %) v skupine B ( $p = 0,5213$ ).

**Záver:** Začiatková dávka klopido­gre­lu 600 mg, podávaná pred transportom na primárnu perkutánnu koronárnu intervenciu, sa spájala v porovnaní s aplikáciou 300 mg klopido­gre­lu s trendom k menej častému výskytu úplného uzáveru infarktovej koronárnej tepny na vstupnom koronarograme a nižšej incidencii subakútnej trombózy implantovaného stentu. Pri liečbe klopido­gre­lom 600 mg sa menej často podávali blokátory glykoproteínových IIb/IIIa receptorov doštičiek. Začiatková dávka klopido­gre­lu 600 mg bola dobre tolerovaná s nízkym výskytom krváca­vých komplikácií.

**Kľúčové slová:** infarkt myokardu s eleváciou segmentov ST – primárna perkutánná koronárna intervencia – klopido­gre­l

KOVAR F, MARGOCZY R, KRAJCI P, MECIAR P, KURRAY P, ALBERTY A. **What is the optimal loading-dose of clopidogrel before primary percutaneous coronary intervention?** *Cardiol* 2006;15(6):290–295

**Aims:** Comparison of coronary angiography findings, primary percutaneous coronary intervention and an early clinical course among ST elevation myocardial infarction patients transported to primary percutaneous coronary intervention after a loading dose of clopidogrel 300 mg (group A) or 600 mg (group B).

**Methods:** Retrospective analysis of consecutive ST elevation myocardial infarction patients transported to primary percutaneous coronary intervention. Infarct related coronary artery flow, indication of direct stenting, use of glycoprotein IIb/IIIa blockers, early in-stent thrombosis rate, occurrence of haemorrhagic complications and in-hospital mortality were all evaluated.

**Results:** 106 patients, age 40 – 86 (mean 59) years in group A, and 107 patients, age 33 – 85 (mean 61) years in group B who were transported to primary percutaneous coronary intervention. Closure of infarct related coronary artery was found in 69 patients (65.1%) in group A vs. 58 patients (54.3%) in group B ( $p = 0.0694$ ), and direct stenting was performed in 46 patients (43.4%) in group A vs. 43 (43.2%) in group B ( $p = 0.3685$ ). In group A, 53 patients (50%) received glycoprotein IIb/IIIa blockers vs 24 patients (22.4%) in group B ( $p < 0.001$ ), early in-stent thrombosis has occurred in 10 patients (9.4%) in group A vs 4 patients (3.7%) in group B ( $p = 0.0771$ ). There was no serious bleeding noticed, occurrence of minor bleeding was similar in both groups (6% vs 9%,  $p = ns$ ). In-hospital mortality rate was 5.7% (6 patients) in group A vs 6.5% (7 patients) in group B ( $p = 0.5213$ ).

**Conclusion:** Loading-dose of 600 mg clopidogrel before transport to primary percutaneous coronary intervention was associated with a tendency to less often total closure of infarct related coronary artery rate, and a lesser frequency of subacute in-stent thrombosis. Glycoprotein IIb/IIIa blockers had a lesser use in the 600 mg clopidogrel loading group.

**Key words:** ST segment elevation myocardial infarction – Primary percutaneous coronary intervention – Clopidogrel

Z Kardiologického oddelenia Stredoslovenského ústavu srdcových chorôb v Banskej Bystrici a <sup>1</sup>Fakulty prírodných vied Univerzity M. Bela v Banskej Bystrici

Do redakcie došlo dňa 27. júna 2006; prijaté dňa 17. októbra 2006

**Adresa pre korešpondenciu:** MUDr. František Kovář, PhD., Kardiologické oddelenie, Stredoslovenský ústav srdcových chorôb, Nám. Gen. Svobodu 1, 975 17 Banská Bystrica, Slovenská republika, e-mail: kovarf@bb.psg.sk

Primárna koronárna intervencia (pPCI) sa v súčasnosti považuje za najúčinnjšiu liečbu akútneho infarktu myokardu s eleváciou segmentov ST (STEMI), ktorá dokáže v krátkom čase obnoviť prietok v infarktovej koronárnej tepne (IKT) (1, 2). Implantácia intrakoronárneho (i. c.) stentu znižuje výskyt angiograficky hodnotene-

ných restenóz a zlepšuje klinický priebeh. Použitie i. c. stentov u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (AKS), u ktorých je často prítomný trombus v IKT, bol možný až po zlepšení techniky implantácie stentu a po zavedení účinných antiagregačných režimov (3, 4).

Po implantácii stentu sa významne aktivujú krvné doštičky, čo sa spája s výskytom subakútnej trombózy stentu. Kombinovaná antiagregačná terapia aspirínom a klopidogrelom (ktorý sa ukázal výhodnejší než pôvodne užívaný tiklopidín), ktorá sa začala pred intervenčným výkonom, významne znížila incidencia tejto trombózy (5, 6). Štúdie sa zamerali najmä na pacientov so stabilnou angínou pectoris alebo akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie segmentov ST, ktorí podstupovali elektívnu PCI. Jestvujú iba obmedzené údaje, ktoré sa týkajú terapie chorých so STEMI, liečených pPCI (7).

V súvislosti s nedávno publikovanými prácami, ktoré poukázali na variabilitu v antiagregačnej odpovedi na klopidogrel, sa stala aktuálnou diskusia o veľkosti začiatkovej dávky klopidogrelu pred PCI (8 – 10).

## Metódy

V práci je vyhodnotený súbor konzekutívnych pacientov transportovaných na kardiologické oddelenie SsÚSCH v Banskej Bystrici pre STEMI. Pacientov odosielali na koronárnu intervenciu zo spádových zdravotníckych zariadení, kde im stanovili diagnózu STEMI. Pred prevozom sa štandardne aplikoval heparín 10 000 j. i. v., kyselina acetylsalicylová 400 mg tbl a klopidogrel v dávke 300 mg alebo 600 mg per os. Všetkým pacientom sa ďalej podávala udržiavacia kombinovaná antiagregačná liečba – kyselina acetylsalicylová 100 mg a klopidogrel 75 mg/deň.

Retrospektívna analýza sa zamerala na porovnanie vstupného koronarografického nálezu, primárnej PCI a včasného klinického priebehu u chorých liečených pred prevozom klopidogrelom – začiatkovými dávkami 300 mg a 600 mg. Sledovalo sa päťmesačné obdobie v roku 2004 (pre liečbu klopidogrelom v dávke 300 mg) a v roku 2006 (pre podávanie klopidogrelu v začiatkovej dávke 600 mg).

V oboch skupinách sa vyhodnotil prietok v IKT na vstupnom koronarograme, počet chorých liečených priamou implantáciou i. c. stentu (t. j. bez predchádzajúcej predilatácie), použitie antagonistov glykoproteínových IIb/IIIa receptorov trombocytov (tieto sa indikovali podľa rozhodnutia katetrizujúceho v prípade rozsiahlej trombózy v koronárnom riečisku), výskyt včasnej trombózy stentu a hospitalizačná mortalita. Sledoval sa aj výskyt krvácajúcich komplikácií.

Prietok v IKT na vstupnom koronarograme sa vyjadroval TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction) stupnicou, kde TIMI 0 predstavuje úplný uzáver tepny, TIMI 1 iba obmedzený prienik kontrastnej látky za úzaver, TIMI 2 výrazne spomalený prienik kontrastnej látky do periférie tepny a TIMI 3 označuje normálny prietok v koronárnej tepne.

## Štatistické spracovanie

Všetky analýzy účinnosti sa robili v dvoch skupinách pacientov pred transportom na PCI liečených dávkou 300 mg alebo 600 mg klopidogrelu. Výsledky spojených veličín sú uvedené ako aritmetický priemer a smerodajná odchýlka (SD). Studentov *t*-test sa použil pri porovnávaní rozdielov vstupných charakteristík so spojitou distribúciou a Fisherov exaktný test pri porovnávaní rozdielov v nespojitých (kategorických) premenných. Za štatisticky významné sa považovali rozdiely na hladine významnosti  $P < 0,05$ . Štatistické analýzy sa vykonali s použitím programu STATISTIKA.

## Výsledky

V sledovaných obdobiach na naše pracovisko preložíli pre STEMI 106 chorých liečených na začiatku pred transportom klopidogrelom v dávke 300 mg vo veku 40 – 86 (priemer  $59,0 \pm 11,8$ ) rokov a 107 pacientov liečených klopidogrelom 600 mg vo veku 33 – 85 (priemer  $60,8 \pm 11,5$ ) rokov. Pacientov prevážali zo spádových zdravotníckych zariadení zo vzdialenosti 20 – 120 km. Dĺžky prevozu a časové intervaly od aplikácie začiatkovej dávky klopidogrelu do začiatku intervenčného výkonu boli v oboch sledovaných súboroch porovnateľné.

Základné charakteristiky oboch súborov sú uvedené v **tabuľke 1**. Súborov boli porovnateľné vzhľadom na pohlavie, predchorobie a pridružené ochorenia. V skupine liečenej na začiatku klopidogrelom 300 mg bola vyššia ejekčná frakcia ľavej komory ( $47,4 \pm 6,8\%$  vs  $43,9 \pm 7,6\%$ ,  $p = 0,024$ ). V hodnotených súboroch bolo vekové zastúpenie porovnateľné, s trendom k vyššiemu veku mužov v skupine liečenej klopidogrelom 600 mg ( $59,2 \pm 11,3$  vs  $56,3 \pm 10,5$ ,  $p = 0,0528$ ). V oboch skupinách boli ženy vo vyššom veku ako muži (**tabuľky 2 a 3**).

V lokalizácii STEMI a postihnutí IKT neboli medzi skupinami signifikantné rozdiely (**tabuľky 4 a 5**).

Výskyt prietoku TIMI 1, 2 a 3 bol porovnateľný v oboch liečených skupinách. Pri liečbe klopidogrelom pri úvodnej dávke 600 mg bol trend k nižšej frekvencii

**Tabuľka 1** Základné charakteristiky sledovaných súborov pacientov**Table 1** Basic characteristics of patients

Charakteristika (Characteristics)	Klopidogrel 300 mg (Clopidogrel 300 mg)		Klopidogrel 600 mg (Clopidogrel 600 mg)		P
	n	%	n	%	
Muži (Males)	71	67,0	75	70,1	0,3664
Ženy (Females)	35	33,0	32	29,9	0,5579
RA+ (FH+)	38	35,8	37	34,6	0,4798
Hypertenzia (Hypertension)	65	61,3	67	62,6	0,4786
Diabetes mellitus	20	18,9	23	21,5	0,3796
Hyperlipoproteinémia (Hyperlipoproteinaemia)	62	58,5	55	51,4	0,1836
Obezita (Obesity)	63	59,4	52	48,6	0,0736
Fajčenie (Smoking)	39	36,8	43	40,2	0,3564
Stav pred IM (Previous MI)	14	13,2	21	19,6	0,1402
Stav pred CABG (Previous CABG)	1	0,9	3	2,8	0,2971
Stav pred PCI (Previous PCI)	5	4,7	7	6,5	0,3969
EF LK (priemer ± SD) (LVEF, mean ± SD) (%)	47,4 ± 6,8		43,9 ± 7,6		0,0241

RA – rodinná anamnéza (FH – Family history), IM – infarkt myokardu (MI – Myocardial infarction), CABG – aortokoronárne premostenie (Coronary artery bypass graft), PCI – perkutánna koronárna intervencia (Percutaneous coronary intervention), EFLK – ejekčná frakcia ľavej komory (LVEF – Left ventricular ejection fraction), SD – smerodajná odchýlka (Standard deviation)

**Tabuľka 2** Porovnanie veku v skupine liečenej klopidogrelom 300 mg oproti skupine liečenej klopidogrelom 600 mg**Table 2** Age comparison between groups of patients in clopidogrel therapy 300 mg versus clopidogrel therapy 600 mg

	Klopidogrel 300 mg (Clopidogrel 300 mg)		Klopidogrel 600 mg (Clopidogrel 600 mg)		P
	Vek (roky) (Age in years)	Priemerný vek (roky) (Mean age in years)	Vek (roky) (Age in years)	Priemerný vek (roky) (Mean age in years)	
Muži (Males)	40 – 81	56,3 ± 10,5	33 – 85	59,2 ± 11,3	0,0528
Ženy (Females)	44 – 86	65,5 ± 12,1	45 – 84	64,7 ± 11,2	0,3826
Spolu (Total)	40 – 86	59,0 ± 11,8	33 – 84	60,8 ± 11,5	0,1705

**Tabuľka 3** Porovnanie veku v oboch skupinách u mužov a žien**Table 3** Age comparison between males and females in both groups

	Muži (Males)		Ženy (Females)		P
	Vek (roky) (Age in years)	Priemerný vek (roky) (Mean age in years)	Vek (roky) (Age in years)	Priemerný vek (roky) (Mean age in years)	
<b>Klopidogrel 300 mg</b> (Clopidogrel 300 mg)	40 – 81	56,3 ± 10,5	44 – 86	65,5 ± 12,1	0,001
<b>Klopidogrel 600 mg</b> (Clopidogrel 600 mg)	33 – 85	59,2 ± 11,3	45 – 84	64,7 ± 11,2	0,0112

**Tabuľka 4** Lokalizácia akútneho infarktu myokardu**Table 4** Localization of acute myocardial infarction

Lokalizácia IM (Localization of MI)	Klopidogrel 300 mg (Clopidogrel 300 mg)		Klopidogrel 600 mg (Clopidogrel 600 mg)		P
	n	%	n	%	
<b>Predný</b> (Anterior)	42	39,6	45	42,1	0,4123
<b>Spodný</b> (Inferior)	56	52,8	52	48,6	0,3154
<b>Bočný</b> (Lateral)	8	7,5	10	9,3	0,4112

IM – infarkt myokardu (MI – Myocardial infarction)

úplného uzáveru TIMI 0 (54,3 % vs 65,1 %,  $p = 0,0694$ ) (tabuľka 6).

Pri indikovaní direktného stentingu počas primárnej PCI ani v hospitalizačnej mortalite sa nezaznamenali významné rozdiely medzi obidvoma skupinami. U pacientov liečených klopidogrelom 600 mg sa počas intervenčného

výkonu menej často použili blokátory glykoproteínových IIb/IIIa receptorov (22,4 % vs 50,0 %,  $p < 0,001$ ) a pozoroval sa trend k nižšiemu výskytu včasnej trombózy stentu (3,7 % vs 9,4 %,  $p = 0,0771$ ) (tabuľka 7).

Počas hospitalizácie sa nezaznamenalo významné krvácanie s potrebou aplikácie krvnej transfúzie, výskyt

**Tabuľka 5** Postihnutá infarktová koronárna tepna**Table 5** Infarct related coronary artery

Postihnutá tepna (Diseased artery)	Klopidogrel 300 mg (Clopidogrel 300 mg)		Klopidogrel 600 mg (Clopidogrel 600 mg)		P
	n	%	n	%	
LMA	1	0,9	1	0,9	0,7511
RIA	37	34,9	42	39,3	0,3034
RCX	17	16,0	12	11,2	0,2045
RCA	51	48,2	52	48,6	0,5264

LMA – kmeň ľavej koronárnej tepny (Left main coronary artery), RIA – ramus interventricularis anterior, RCX – ramus circumflexus, RCA – pravá koronárna tepna (Right coronary artery)

**Tabuľka 6** Prietok v infarktovej koronárnej tepne na vstupnom koronarograme**Table 6** Infarct related coronary artery flow in entry coronary angiography

Prietok (Flow)	Klopidogrel 300 mg (Clopidogrel 300 mg)		Klopidogrel 600 mg (Clopidogrel 600 mg)		P
	n	%	n	%	
TIMI 0	69	65,1	58	54,3	0,0694
TIMI 1	14	13,2	21	19,6	0,1402
TIMI 2	17	16,0	18	16,8	0,5122
TIMI 3	6	5,7	10	9,3	0,2361

TIMI – Thrombolysis in myocardial infarction

**Tabuľka 7** Charakter primárnej PCI a priebeh sledovanej hospitalizácie**Table 7** Characteristic of PCI and course of observed hospitalization

Charakteristika (Characteristics)	Klopidogrel 300 mg (Clopidogrel 300 mg)		Klopidogrel 600 mg (Clopidogrel 600 mg)		P
	n	%	n	%	
Direktný stenting (Direct stenting)	46	43,4	43	40,2	0,3685
Použitie blokátora GP IIb/III (Application of GP IIb/III blocker)	53	50,0	24	22,4	0,001
Včasná trombóza stentu (Early stent thrombosis)	10	9,4	4	3,7	0,0771
Kardiovaskulárne úmrtie (Cardiovascular death)	6	5,7	7	6,5	0,5213

malých krvácaní v mieste punkcie arteria femoralis bol v oboch skupinách podobný (6 % vs 9 %, p = ns).

## Diskusia

Implantácia stentu u pacientov so STEMI liečených primárnou PCI významne zlepšila tak angiografické výsledky intervenčného výkonu, ako aj klinický priebeh (2). Bezprostredne po naložení stentu však dochádza k významnej aktivácii krvných doštičiek, ktorá zvyšuje riziko subakútnej trombózy v oblasti stentu. Túto hrozbu navyše pri STEMI potvrdzuje častá prítomnosť trombov v koronárnej tepne. Ako ukázali viaceré pozorovania, TRAP (trombin related activating peptide) je silným agonistom doštičkovej agregácie (11).

Kombinácia klopidogrelu s aspirínom, začatá pred PCI, signifikantne znižuje výskyt trombotických komplikácií v oblasti stentu a incidenciu ischemických príhod (12). Závažný problém však predstavuje rezistencia na aspirín a klopidogrel, ktorú dokladalo viacero štúdií (13).

Takmer jedna štvrtina pacientov so STEMI, ktorá podstúpila primárnu PCI s implantáciou i. c. stentu, mala rezistenciu na klopidogrel (14). Tieto skutočnosti opäť otvorili záujem o optimálnu veľkosť začiatkovej dávky klopidogrelu pred PCI.

Väčšina štúdií, ktoré hodnotili začiatkovú dávku klopidogrelu pred intervenčným výkonom, sa však uskutočnila u pacientov s plánovanou PCI pri stabilnej angíne pectoris alebo s klopidogrelom, ktorý sa podával v rámci prípravy pred PCI u pacientov s AKS bez elevácie segmentov ST. S použitím začiatkovej dávky klopidogrelu 300 mg a 600 mg pred primárnou PCI pre STEMI sú iba obmedzené skúsenosti.

Klinické štúdie u pacientov so stabilnou angínou pectoris alebo AKS bez elevácie segmentov ST dokumentovali prednosti začiatkovej dávky klopidogrelu 600 mg oproti 300 mg. Táto vyššia dávka bola dobre tolerovaná a signifikantne viac inhibovala ADP (adenozíndifosfátom) navodenú doštičkovú agregáciu (11). Navyše sa zistila aj znížená povrchová expozícia P selektínu, ktorý slúži ako marker degranulácie alfa granúl trombocytov. Pretože



mediátory uvoľňované z alfa granúl sú mitogénne, možno predpokladať, že kombinácia aspirínu a klopidogrelu vo vysokej dávke môže priaznivo ovplyvniť doštičkami modulovaný restenotický proces po PCI (15).

V štúdií ISAR REACT (Intracoronary stenting with antithrombotic regimen rapid early action for coronary treatment), ktorá zahŕňala 2 159 pacientov bez AKS, podanie 600 mg klopidogrelu dve hodiny pred PCI viedlo k podobnému výskytu kombinovaného ukazovateľa (mortalita, infarkt myokardu alebo opakovaná revaskularizácia intervenovanej tepny) ako liečba klopidogrelom 600 mg spolu s glykoproteínovým blokátorom IIb/IIIa receptora abciximabom ( $p = 0,82$ ), avšak incidencia sledovaného endpointu bola v oboch skupinách nízka (4 %) (10). Na antiagregačnú liečbu u AKS sa zamerala štúdia ISAR REACT 2, kde bolo zaradených 2 022 chorých, usporiadanie bolo podobné ako v ISAR REACT (dve hodiny pred PCI podanie 600 mg klopidogrelu a následne randomizácia na liečbu abciximabom alebo placebo). Štúdia preukázala významné zníženie kombinovaného ukazovateľa (mortalita, infarkt myokardu alebo opakovaná revaskularizácia intervenovanej tepny) počas 30-dňového sledovania (8,9 % vs 11,9 %, RR 0,75, 95 % CI 0,58 – 0,97) v skupine liečenej abciximabom v porovnaní s placebom. Zaujímavé je, že tento rozdiel bol významný iba v skupine so zvýšenými hodnotami troponínu  $> 0,03 \mu\text{g/l}$  (13,1 % vs 18,3 %, RR 0,71, 85 % CI 0,54 – 0,95). U pacientov s troponínom  $< 0,03 \mu\text{g/l}$  sa už rozdiel nepozoroval (4,6 % vs 4,6 %, RR 0,99, 95 % CI 0,56 – 1,76) (16).

Na porovnanie začiatkovej dávky klopidogrelu 300 mg a 600 mg 4 – 8 hodín pred PCI sa zamerala štúdia ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for the reduction of myocardial damage during angioplasty), do ktorej zaradili 255 pacientov so stabilnou angínou pectoris alebo AKS bez elevácie segmentov ST (8). Všetci chorí dostali aspirín a nefrakcionovaný heparín. Kombinovaný 30-dňový ukazovateľ (mortalita, infarkt myokardu alebo opakovaná revaskularizácia intervenovanej tepny) sa významne znížil pri liečbe klopidogrelom 600 mg v porovnaní s 300 mg (4 % vs 12 %,  $p = 0,041$ ). Benefit sa dosiahol najmä významným znížením periprocedurálnych infarktov (definovaných ako dvojnásobné zvýšenie CKMB nad normálne hodnoty) (5 % vs 15 %,  $p = 0,014$ ). Pri liečbe klopidogrelom 600 mg sa menej často hodnotilo zvýšenie hladiny troponínu I v porovnaní s klopidogrelom 300 mg (26 % vs 44 %,  $p = 0,004$ ). Výskyt krvácajúcich komplikácií sa medzi skupinami neodlišoval.

Štúdia CLEAR PLATELETS (Clopidogrel loading with eptifibatide to arrest the reactivity of platelets) vyhodnotila u 120 pacientov bez AKS s elektívnou PCI štyri antitrombotické režimy: a) klopidogrel 600 mg, b) klopi-

dogrel 300 mg, c) klopidogrel 300 mg + eptifibatid, d) klopidogrel 600 mg + eptifibatid (9). Klopidogrel sa podával bezprostredne po PCI, všetci pacienti dostali aspirín a nefrakcionovaný heparín. Ako sledované ukazovatele sa hodnotila agregácia trombocytov po ADP, expresia P selektínu a zvýšenie markerov myokardiálnej nekrózy v časových intervaloch tri, osem a 18 – 24 hodín po implantácii i. c. stentu. Klopidogrel 600 mg významne viac inhiboval doštičkovú agregáciu a redukoval expresiu P selektínu v porovnaní s klopidogrelom 300 mg ( $p < 0,001$ ). Pridanie eptifibatidu do kombinácie ku klopidogrelu inhibovalo agregáciu trombocytov významne viac ako sám klopidogrel v oboch režimoch ( $p < 0,001$ ).

Aplikácia klopidogrelu v začiatkovej dávke 600 mg pred PCI s implantáciou stentu sa spája s vyššou inhibíciou agregácie trombocytov v porovnaní s klasickou dávkou klopidogrelu 300 mg. Tento efekt sa dosahuje už 2 – 3 hodiny po podaní farmaka, pretrváva konzistentne 18 – 24 hodín a spája sa s klinickým benefitom počas 30-dňového sledovania (9). U pacientov so STEMI treba brať do úvahy pri rozhodovaní o použití klopidogrelu zvýšené riziko krvácania v prípade urgentného kardiochirurgického výkonu na koronárnych tepnách (17, 18). Avšak v súčasnosti je iba malá časť chorých so STEMI indikovaná na urgentnú kardiochirurgickú revaskularizáciu (najmä pri technickej nemožnosti vykonať PCI, alebo vzhľadom na anatomické pomery implantovať i. c. stent) (19 – 21).

## Záver

Začiatková dávka klopidogrelu 600 mg, podávaná pred transportom na primárnu PCI, sa spájala v porovnaní s aplikáciou 300 mg klopidogrelu s trendom k menej častému výskytu úplného uzáveru IKT na vstupnom koronarograme a nižšej incidencii subakútnej trombozy implantovaného stentu. Pri liečbe klopidogrelom 600 mg sa menej často podávali blokátory glykoproteínových IIb/IIIa receptorov doštičiek. Na základe našich skúseností odporúčame u chorých so STEMI pred transportom na primárnu PCI čo najskôr podať kombináciu anopyrín 400 mg p. o., klopidogrel 600 mg p. o. a heparín 10 000 j. i. v. (prípadne pri nízkej hmotnosti pacienta 100 j/kg). Začiatková dávka klopidogrelu 600 mg bola dobre tolerovaná s nízkym výskytom krvácajúcich komplikácií.

## Obmedzenia

Na porovnanie začiatkovej dávky klopidogrelu práca hodnotí súbory pacientov so STEMI, transportovaných na intervenčnú liečbu v roku 2004 (klopidogrel 300 mg)

a 2006 (kedy sa aplikuje klopidogrel 600 mg). Pretože ide o dve rozličné časové obdobia (s odstupom 1 – 1,5 roka), nemožno jednoznačne vylúčiť vplyv aktuálne používaného technického vybavenia (najmä angioplastické katétre a stenty) na priebeh intervenčnej procedúry. Interpretácia nálezu menej častého podávania glykoproteínových IIb/IIIa antagonistov trombocytov je limitovaná retrospektívnosťou pozorovania, pri ktorom sa aplikoval inhibítor IIb/IIIa na základe rozhodnutia operátora počas katetrizácie (v prípade prítomnosti rozsiahlych trombov v koronárnom riečisku).

## Literatúra

1. Monassier JP, Hamon M, Elias, et al. Early versus late coronary stenting following acute myocardial infarction: results of the STENTIM I study (French registry of stenting in acute myocardial infarction). *Catheter Cardiovasc Diagn* 1994;42:243–248.
2. Antonucci D, Santoro GM, Bolognese L, et al. A clinical trial comparing primary stenting of the infarct related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction: results from the Florence randomized elective stenting in acute coronary occlusions (FRESCO) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:2134–2139.
3. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after placement of coronary artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084–1089.
4. CAPRIE steering committee. A randomized blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk for ischemic event (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–1339.
5. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. Double blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidin in combination with aspirin in coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102:324–629.
6. Pache J, Castrati A, Mehilli J, et al. A clopidogrel therapy in patients undergoing coronary stenting: value of a high loading regimen. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;55:436–441.
7. Stone GW, Cox D, Garcia E, et al. Normal flow (TIMI 3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction. Analysis from the Primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation* 2001;104:636–641.
8. Patti G, Colonna G, Pasceri V, et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: result from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for reduction of myocardial damage during angioplasty) study. *Circulation* 2005;111:2099–2106.
9. Gurbel PA, Blinden KP, Zaman KA, et al. Clopidogrel loading with eptifibatide to arrest the reactivity of platelets: result of the clopidogrel loading with eptifibatide to arrest the reactivity of platelets (CLEAR PLATELETS) study. *Circulation* 2005;111:115–1159.
10. Castrati A, Mehilli J, Schuhlen H, et al. for the Intracoronary stenting and antithrombotic regimen - rapid early action for coronary treatment study investigators. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med* 2004;350:232–238.
11. Muller I, Seyfarth M, Rudiger S, et al. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart* 2001;85:92–93.
12. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. for the Clopidogrel as adjunctive reperfusion therapy (CLARITY)-Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 28 investigators: Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *J Am Med Assoc* 2005;294:1271–1273.
13. Wang TH, Bhatt DL, Topol E, et al. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006;27:647–654.
14. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:3064–3067.
15. Gawaz M, Ruf A, Neumann FJ, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonism on platelet membrane glycoproteins after coronary stent placement. *Thromb Haemost* 1998;80:994–1001.
16. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment. The ISAR REACT 2 randomized trial. *J Am Med Assoc* 2006;295:1531–1538.
17. Hongo RH, Ley J, Dick SE, et al. The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:231–237.
18. Yende S, Wunderink RG. Effect of clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med* 2001;29:2271–2275.
19. Kovář F, Kurray P, Vršanský D. Potrebuje invazívny kardiológ kardiouchirurgické zabezpečenie počas primárnej perkutánnej transluminálnej koronárnej angioplastiky? *Cardiol* 1999;8:197–201.
20. Kovář F, Krajčí P, Mečiar P, et al. Invazívna diagnostika a intervenčná liečba akútnych koronárnych syndrómov – vlastné skúsenosti. *Kardiologická prax* 2003;1:109–113.
21. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, et al. Prospective, multicenter study of the safety and feasibility of primary stenting in acute myocardial infarction: in-hospital and 30-day results of the PAMI stent pilot trial. Primary angioplasty in myocardial infarction stent pilot trial investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:23–30.