

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS

**AZ INTRACORONARIÁS STENT IMPLANTÁCIÓT KIEGÉSZÍTŐ
CLOPIDOGREL-KEZELÉS SÉMÁINAK ELEMZÉSE**

Dr. Szűk Tibor

Témavezető:

Dr. Édes István
egyetemi tanár



Debreceni Egyetem
Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar
Kardiológiai Intézet

Debrecen

2008

Tartalomjegyzék

	Oldal
Rövidítések jegyzéke	2
Bevezetés	3
Célkitűzések	19
Anyagok és módszerek	19
Eredmények	26
Megbeszélés	36
Összefoglalás	45
Köszönetnyilvánítás	46
Irodalomjegyzék	47
Az értekezés alapjául szolgáló közlemények	56
Az értekezéshez fel nem használt saját közlemények	57

Rövidítések jegyzéke

ACE: angiotenzin konvertáló enzim
ADP: adenozin difoszfát
AMI: akut miokardiális infarktus
ARB: angiotenzin receptor blokkoló
ASA: acetilsalicilsav
ATP: adenozin trifoszfát
cAMP: ciklikus adenozin monofoszfát
CABG: koronária artériás bypass graft műtét
CK: szérum kreatinin kináz
COX-1, 2: ciklooxygenáz 1., 2. izoenzim
CVD: kardiovaszkuláris betegség
Cx: körbefutó koronária artéria
CK-MB: szérum kreatinin kináz MB-izoenzim szint
DES: drug eluting stent, gyógyszerkibocsátó stent
EF: ejekciós frakció
INR: international normalized ratio
ISZB: ischaemiás szívbetegség
LAD: left anterior descending, bal elülső leszálló koronária artéria
MFI: átlagos fluoreszcencia intenzitás
MI: miokardiális infarktus
NSTEMI: nem ST-szegment elevációs miokardiális infarktus
PCI: perkután coronaria intervenció
PGI₂, PGG₂, PGH₂: prosztaglandin altípusok
PTCA: perkután transzluminális koronária angioplasztika
RCA: jobb koronária artéria
RK: relatív kockázat
TXA₂: tromboxán A₂
VASP: vazodilatátor-stimulálta foszfoprotein
WHO: Egészségügyi Világszervezet

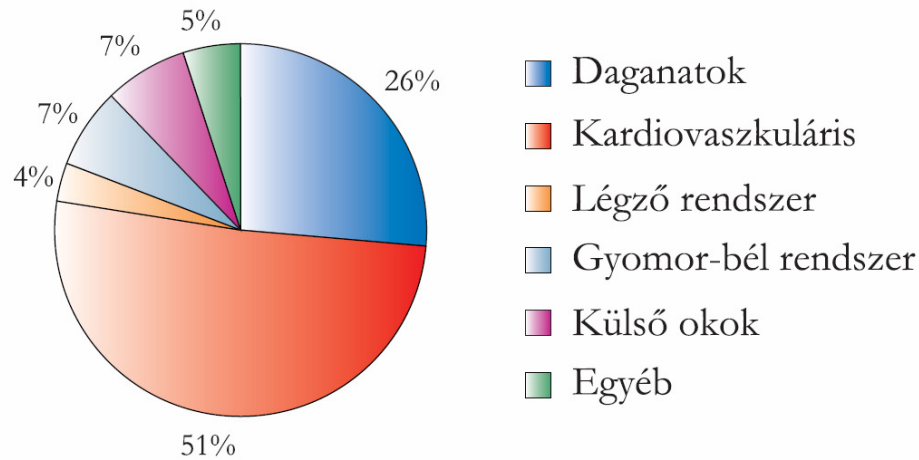
Bevezetés

1. Az ischaemiás szívbetegség epidemiológiája, jelentősége

A fejlett világ és Magyarország jelenleg legtöbb korai halálozását okozó betegsége a kardiovaszkuláris megbetegedések, ezen belül az ischaemiás szívbetegség. A kardiovaszkuláris betegség (cardiovascular disease, CVD) világszerte vezető halálok, ami évente több mint 17,5 millió életet követel (WHO, Fact Sheet 317, 2008). Minden esztendőben mintegy 7,6 millió ember hal meg szívrohamban, és 5,7 millióan agyi keringési zavar (stroke) miatt veszítik el az életüket. Becslések szerint a CVD okozta halálozások száma globálisan 2020-ra várhatóan eléri a 25 milliót (Murray és mtsai., 2001). Napjainkban a CVD a rokkantságot okozó vezető tényezők közé tartozik, és 2020-ra elsőségét jósolják (Murray és mtsai., 2001). Az akut szívizom-károsodások késői következményei szinte hasonlóan fontosak, mint maguk az akut események, mivel a betegek hosszú távú prognózisát és életminőségét, a következményes betegségekből (krónikus szívelégtelenség, bal kamrai aneurizma stb.) adódó halálozást alapvetően befolyásolják. Ezen késői szövődmények megelőzhetőek, amennyiben az életképes (viabilis) szívizomzat revaszkularizációja megtörténik. Az élő, de ischaemiás vagy „kábul” (stunned), illetve hibernált miokardium revaszkularizációja nagyon lényeges a betegek hosszú távú túlélése és a „quality of life” szempontjából (Kőszegi és mtsai., 2003). 2002-ben a kardiovaszkuláris betegségek csoportja adta hazánkban a halálozás 51%-át (1. ábra), a 2005-ben készült statisztika szerint a kardiovaszkuláris mortalitás aránya érdemben nem változott, 52,3% (Badó és mtsai., 2005).

Magyarországon a vezető halálok, a keringési rendszer betegségeinek mortalitási szintje nem csak tartósan és jelentősen az EU-átlag felett van már több mint két évtizede, de meghaladja az EU-n belül regisztrált mindenkori maximumot is. 1970-ben is már 46%-kal volt magasabb a magyar kardiovaszkuláris halálozás (RK=1,46), mint az EU-átlag, ami 109%-ra növekedett 1993-ig (RK=2,09) (1. táblázat). Később, ha csak kis mértékben is, de tovább növekedett a távolságunk az EU-referencia szintjétől, mert az 1993 óta nálunk elért mortalitás csökkenés ütemét meghaladta az elmúlt évtizedben az EU-n belüli fejlődés tempója (Sándor, Népegészségügyi Jelentés 2004). Az ischaemiás szívbetegségek okozta halálozás alapján a 80-as 90-es évek fordulóján kerültünk az EU-n kívülre. A 90-es években pedig nagyra nőtt a szakadék az EU átlaga és Magyarország között. Itt is azt kell

leszögeznünk, hogy a hazai trend bizonyos javulása ellenére (1993-ban 133 százezrelék volt az EU-átlaghoz képesti többlethalálozásunk, ami 2000-re 129 százezrelékig csökkent) egyre messzebb kerültünk a referencia országoktól. A korai halálozás durvább különbségeket produkálva írta



1. ábra. A legfontosabb betegségcsoportok okozta halálesetek számának megoszlása 2002-ben Magyarországon (Sándor, Népegészségügyi Jelentés 2004)

le ugyanezt a trendet. (Korábban került ki a 65 év alatti populáció az EU-országok mortalitási sávjából, és sokkal nagyobb volt a relatív halálozási növekedés is 65 évnél fiatalabbaknál.) A halálozás felét adó kardiovaszkuláris betegségek esetében az 1970-80-as években jelentkezett epidemiológiai válság idején nagyon messzire kerültünk a referencia országoktól, és relatív mortalitásunk növekedése az 1993 óta eltelt időszak javuló magyarországi viszonyai ellenére sem fordult meg (Sándor, Népegészségügyi Jelentés 2004).

A WHO 2002-re vonatkozó adatai szerint Magyarországon a kardiovaszkuláris betegségek mortalitása 616,9/100000, az ischaemiás szívbetegség mortalitása 296,5/100000, mely kiugróan magas a felett országokhoz viszonyítva (World Health Organization, Estimated total deaths ('000), by cause and WHO Member State, 2004).

A Központi Statisztikai Hivatal adatai szerint 2005-ben az ISZB incidenciája a 19 évesnél idősebb lakosság körében a háziorvosi adatszolgáltatás alapján 8354/100000 a férfilakosság és 9369/100000 a nők körében. 8337 beteget kezeltek akut miokardiális infarktus diagnózissal kórházban, melyek 10,2 %-a került thrombolízisre. Az ISZB miatt

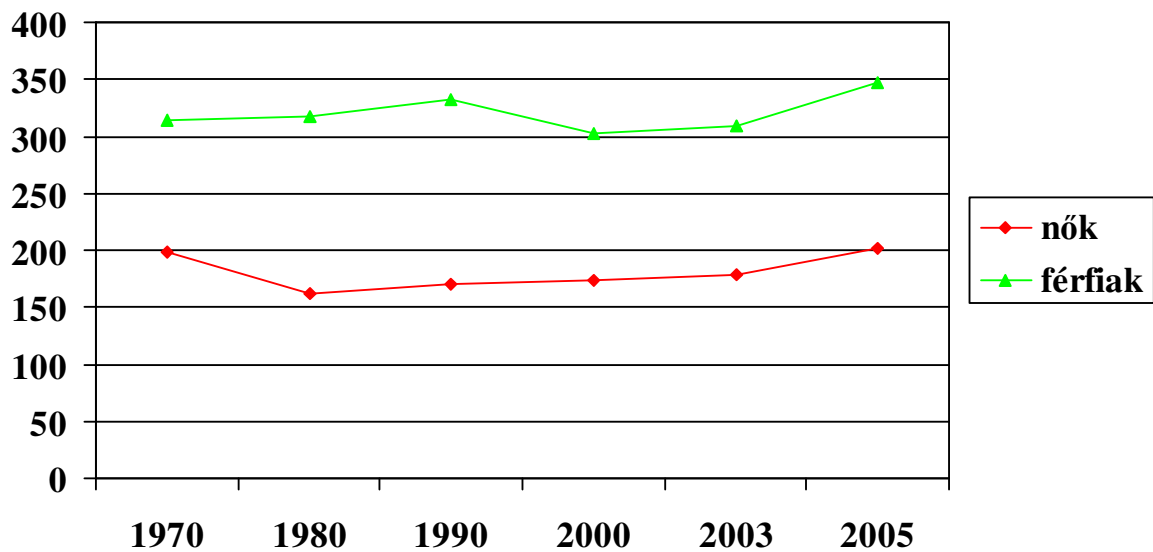
elvégzett aortokoronáriás bypass műtétek száma 2230 volt. 40092 koronarográfia történt, 14957 PCI, melyből 13710 esetben stent implantációra került sor, mely az EU és USA átlagot még csak megközelíteni tudta (Badó és mtsai., 2005).

Halálók	Év	Mindkét nem				Férfiak				Nők			
		Halálozás		Relatív kockázat	Többlet-halálozás	Halálozás		Relatív kockázat	Többlet-halálozás	Halálozás		Relatív kockázat	Többlet-halálozás
		Mo.	EU			Mo.	EU			Mo.	EU		
Összhalálozás	1970	1252,12	1072,31	1,17	179,81	1513,96	1351,37	1,12	162,59	1049,09	869,94	1,21	179,15
	1993	1282,86	749,97	1,71	532,89	1731,5	983,71	1,76	747,79	947,88	579,18	1,64	368,7
	2000	1075,41	662,47	1,62	412,94	1448,31	858,95	1,69	589,36	802,45	514,89	1,56	287,56
Kardiovaszkuláris halálozás	1970	689,98	470,98	1,46	219	796,21	574,19	1,39	222,02	609,59	396,57	1,54	213,02
	1993	640,48	305,95	2,09	334,53	816,39	388,05	2,10	428,34	512,32	245,8	2,08	266,52
	2000	520,98	247,99	2,10	272,99	660,09	311,69	2,12	348,4	421,02	199,29	2,11	221,73
Ischaemiás szívbetegségek	1970	248,34	157,39	1,58	90,95	313,94	224,52	1,40	89,42	198,2	107,99	1,84	90,21
	1993	257,79	124,86	2,06	132,93	359,86	179,95	2,00	179,91	183,53	84,77	2,17	98,76
	2000	226,88	98,12	2,31	128,76	302,16	139,84	2,16	162,32	172,53	66,92	2,58	105,61
Cerebrovaszkuláris betegségek	1970	184,52	144,71	1,28	39,81	201,8	162,01	1,25	39,79	171,88	133,06	1,29	38,82
	1993	168,17	80,43	2,09	87,74	203,82	89,95	2,27	113,87	141,98	73,5	1,93	68,48
	2000	141,74	61,87	2,29	79,87	175,92	69,03	2,55	106,89	118,15	56,27	2,10	61,88
Daganatok	1970	215,46	196,48	1,10	18,98	265,38	252,42	1,05	12,96	180,03	158,29	1,14	21,74
	1993	275,48	198,63	1,39	76,85	381,28	270,35	1,41	110,93	201,13	149,57	1,34	51,56
	2000	268,16	183,65	1,46	84,51	377,41	247,31	1,53	130,1	193,81	138,91	1,40	54,9
Tüdőrák	1970	31,59	31,66	1,00	-0,07	58,4	63,17	0,92	-4,77	11,11	8,37	1,33	2,74
	1993	65,04	39,96	1,63	25,08	119,07	74,35	1,60	44,72	25,67	14,43	1,78	11,24
	2000	64,96	37,66	1,72	27,3	114,6	65,68	1,74	48,92	29,96	16,24	1,84	13,72
Méhnyakrák	1970	-	-	-	-	-	-	-	-	8,9	5,54	1,61	3,36
	1993	-	-	-	-	-	-	-	-	8,57	3,17	2,70	5,4
	2000	-	-	-	-	-	-	-	-	7,25	2,55	2,84	4,7
Légzőszervi betegségek	1970	61,43	101,42	0,61	-39,99	84,51	144,86	0,58	-60,35	44,54	73,08	0,61	-28,54
	1993	59,88	59,4	1,01	0,48	96,81	89,11	1,09	7,7	36,87	41,99	0,88	-5,12
	2000	40,27	58,03	0,69	-17,76	62,52	83,88	0,75	-21,36	26,34	42,46	0,62	-16,12
Gyomor-bélrendszeri betegségek	1970	45,06	51,02	0,88	-5,96	55,47	69,49	0,80	-14,02	36,45	36,91	0,99	-0,46
	1993	108,41	34,73	3,12	73,68	162,24	45,92	3,53	116,32	64,19	25,57	2,51	38,62
	2000	87,01	31,49	2,76	55,52	131,81	40,61	3,25	91,2	50,42	23,72	2,13	26,7
Motoros jármű balesetek	1970	16,54	22,31	0,74	-5,77	26,98	35,27	0,76	-8,29	7	10,62	0,66	-3,62
	1993	16,78	12,04	1,39	4,74	26,74	18,52	1,44	8,22	7,95	5,87	1,35	2,08
	2000	12,02	10,23	1,17	1,79	19,16	15,71	1,22	3,45	5,58	4,95	1,13	0,63
Öngyilkosság	1970	35,09	13,27	2,64	21,82	53,91	19,37	2,78	34,54	18,72	8,24	2,27	10,48
	1993	33,96	11,93	2,85	22,03	55,53	18,54	3,00	36,99	15,75	6,11	2,58	9,64
	2000	29,17	10,22	2,85	18,95	49,12	15,95	3,08	33,17	12,24	5,09	2,40	7,15
Érőszakos halálozás	1970	97,17	69,32	1,40	27,85	138,55	96,55	1,44	42	59,43	44	1,35	15,43
	1993	110,87	45,5	2,44	65,37	165,31	65,98	2,51	99,33	63,48	26,49	2,40	36,99
	2000	82,22	39,55	2,08	42,67	124,3	57,63	2,16	66,67	45,59	22,82	2,00	22,77

1. táblázat. Standardizált halálozás arányszámok (százezrelék) Magyarországon és az Európai Unióban 1970-ben, 1993-ban és 2000-ben, illetve az európai uniós átlaghoz viszonyított magyarországi relatív kockázat és többlethalálozás (százezrelék) kiemelt halálokokként (Sándor, Népegészségügyi Jelentés 2004)

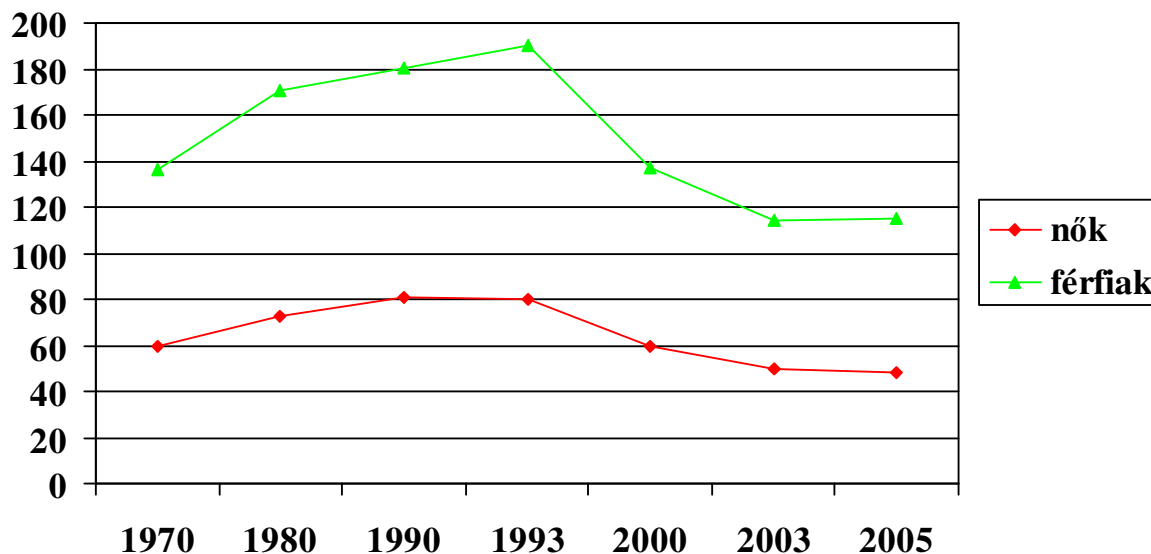
A 65 év alatti életévvesztések szempontjából a férfiak ischaemiás szívbetegségek miatti halálzásának javuló trendje töretlen az elmúlt évtizedben. A 30-59 évesek között a halálozás csökkenése adja ennek az alapját. A 90-es évek végétől a 60 év felettiek között is folyamatos a mortalitás javulás. Nők esetében a sokkal ritkább és sokkal későbbi életkorban jellemző ischaemiás szívbetegség miatti halálozás kisebb mértékben ugyan, de a férfiakhoz hasonló korcsoporti mintázatot követve csökken (2. ábra). Hasonló képet látunk az akut szívinfarktus miatti halálozás esetében is, de ennél a kórképnél régebben elindult már a halálozás csökkenése és a 90-es évek közepe óta mindkét nemre, minden felnőtt korosztályra kiterjedt (3. ábra).

1/100000



2. ábra. Az ISZB halálozás hazai trendje (Badó és mtsai., 2005).

1/100000



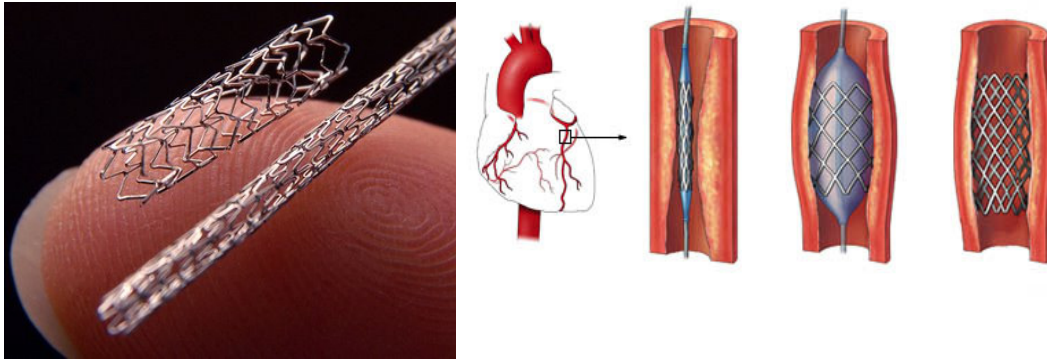
3. ábra. A szívinfarktus halálozás hazai trendje (Badó és mtsai., 2005).

Ezen tények alapján a hazai igen rossz halálozási adatok javítása elsődleges fontosságú kérdés, ezen belül a kardiovaszkuláris halálozás kiemelkedő jelentőséggel bír. A betegség, az érlemezés megelőzése mellett (primer prevenció) a már kialakult, tüneteket okozó és potenciálisan halálozáshoz vezető betegség kezelésének egyik elterjedt és hatékony módja a beszűkült vagy elzáródott koronaria revaszkularizációja áthidaló érműtét (CABG) vagy az egyre inkább tért hódító katéterterápiás technikák segítségével.

2. Az ischaemiás szívbetegség intervenciós kezelése: PCI, stentek

Az ISZB katétereljárásos kezelésében az úttörő szerepet Andreas Gruentzig svájci radiológus játszotta, aki 1977-ben végezte el az első beteg a ballonos perkután transluminális coronária angioplasztikát (PTCA). Ezen beavatkozás leggyakoribb szövődményei az érfal berepedése, az intimadissectio kialakulása, az ebből adódó teljes érelzáródás illetve az elasztikus recoil (visszaugrás) voltak. Ezen életveszélyes és nem ritka

szövődmények kezelésére fejlesztették ki a különböző technológiával készült „fémhálókat”, a stenteket (4. ábra),



4. ábra. Nyitott és zárt állapotban levő stentek és a ballonnal való implantáció

melyeket eleinte csak a fenyegető érelzáródás kivédésére használtak (bail-out stentelés), később használatuk megelőzés céljából is bevezetésre került illetve a késői restenosis csökkentésére. Az egyéb erekben illetve állatkísérletes modellekben már kipróbált, fémből (acél, nitinol stb.) készült stentek első humán implantációját Jacques Puel francia és Ulrich Sigwart svájci orvosok hajtották végre 1986-ban egymástól függetlenül. Az első stentek egyszerű fémhálónak feleltek meg (mesh stent), melyeket a deponáló, zárt ballontra manuálisan kellett rányomni. Később kialakultak a drótból hajtogatott coil-stentek, illetve a vékony fémcsőből kivágott, a fejlesztés előrehaladásával egyre rafináltabb design-ú eszközök (tubular stent), ekkor már gyakran lézertechnológiával illesztik, forrasztják össze a stentek egyes részeit, strut-jait. Az ún. gyűrű stentek (különálló gyűrű alakú részekből állították össze) nem terjedtek el nagy mértékben. A modern stenteket már előre egy ballontra illesztve hozzák forgalomba, nem az orvosnak szükséges egy külön ballontra illeszteni őket (premounted stentek). A technológiai fejlődéssel újabb és újabb stent típusok jöttek létre, a különböző szituációk kezelésére (side-branch stentek, különböző „borított” stentek, stent graftok stb.), melyek közül jelenleg a legígéretesebb és általánosan is már elterjedt a gyógyszerkibocsájtó stentek családja, mely utóbbiak a késői instent restenosis gyakoriságának csökkentésére szolgálnak. Jelenleg a kutatások ez utóbbiakra és a felszívódó, biodegradálódó stentekre koncentrálnak.

3. A thrombocyták működése és az aktivációs markerek

A vér egyik legkisebb alakos eleme, a sejtmag nélküli thrombocyta alapvető szerepet játszik a koronária stentelés korai, rettegett szövődményében, a stent thrombosisban. A vérlemezkék belsejét különböző csatornácska rendszerek szövik át, melyek nagy felületet biztosítanak a plazma alkotóelemeinek a sejtmembránnal való érintkezéséhez, illetve a különböző anyagoknak a trombocitákból való felszabadulásához. Ilyen a denz tubuláris rendszer, mely különböző enzimek aktiválásához és a thrombocyta kontraktilis rendszere működéséhez szükséges Ca^{2+} tárolására szolgál és a felszínhez kapcsolódó csatornarendszer, mely plazma membránból és a denz tubuláris rendszerből ered. A vérlemezkék belsejében több típusú tároló granulum mutatható ki, melyek az aktiváció folyamán kiürülnek a felszínen. Ilyenek az alfa-granulumok és a denz-granulumok. A felszíni plazma membrán számos transzmembrán fehérje-komplexet tartalmaz, melyek elsősorban receptor és adhéziónak molekulák szerepet töltenek be.

Az endotelium sérülése (pl. a sérülékeny, ún. vulnerábilis atheromatózus plakk felszínének megrepedése vagy eróziója következtében) és így a vérlemezkék subendotheliális elemekkel való érintkezése indítja el a bonyolult thrombocyta adhézión és aggregációs folyamatot. Ebben számos membránfehérje, többek között az integrinek közé tartozó GPIIb/IIIa vesz részt.

A vérlemezkék kitapadásában, adhéziójában elsődleges szerepet a glycoprotein (GP) Ib-IX-V (CD 42) komplex játszik, melyből kb. 25000 db található az egyes vérlemezkék felszínén. Ezen receptor komplex a von Willebrand faktor (vWF) kötése által kapcsolódik a subendoteliális struktúrákhoz, illetve kötőhelyet tartalmaz a trombin számára. Az adhézión után aktiválódnak a vérlemezkék, melynek következtében jön létre a release-reakción, ennek során számos további aktivációt okozó anyag kerül a sejteken kívülre.

A vérlemezkék egymással való összekapcsolódása, az aggregación a GP IIb/IIIa (CD41) komplexen keresztül történik. A primer aggregación még reverzibilis, laza kapcsolódást jelent a vérlemezkék között, mely a release-reakción során felszabaduló ADP és TXA2 hatására irreverzibilis, erős kötéssé válik, ezt nevezzük secunder aggregaciónnak. A GP IIb/IIIa az elsődleges fibrinogén-kötő receptor. Az egyes vérlemezkék felszínén 40000-80000 db található, az expresszió foka az aggregációt kiváltó induktor erősségétől függ. Ezen kívül a képződő véralvadék retrakciójában is szerepet játszik a citoszkeletális

rendszerrel együtt illetve magas nyírófeszültséggel járó állapotokban a vWF-t is képes kötni.

A GP IV (más néven CD36 vagy GP IIIb) a vérlemezke kollagénhez való kötődésének kezdeti lépéseiben játszik szerepet és receptorként szolgál a thrombospondin számára. Számos egyéb humán sejt felszínén is megtalálható.

A CD9 membránfehérje szerepe nem teljesen tisztázott, valószínűleg az adhéziót és aggregációt facilitáló szerepe lehet illetve a fibronectin receptorként működik.

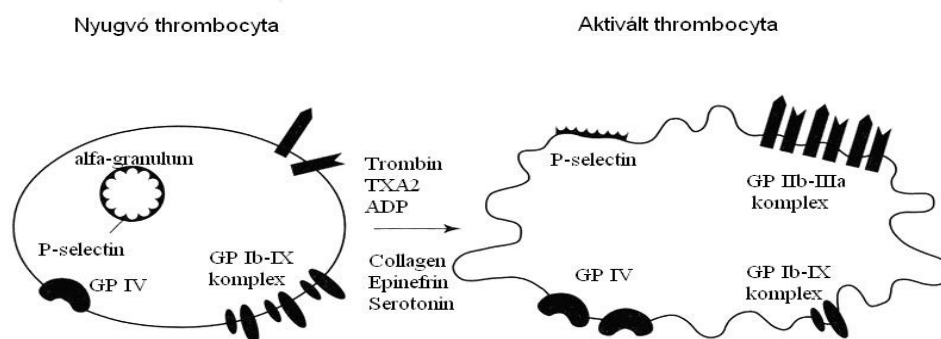
A GP VI és a GP Ia/IIa a kollagén, a GP Ic/IIa a fibronectin, a GP IX (CD 42a) a vWF és a trombin receptorként szolgáló sejtfelszíni proteinek. Ez utóbbi jelölésével azonosíthatók be a vérlemezkek áramlás citometriai vizsgálat során, illetve része a GP Ib-IX-V (CD 42b) komplexnek.

A thrombocyta aktivációját számos molekula el tudja indítani specifikus sejtfelszíni receptorokon keresztül, mint pl. a trombin, a tromboxán A₂, az ADP, a kollagén, az epinefrin és a serotonin. Ezen receptorok általában a klasszikus G-protein mediálta intracelluláris szekunder messenger rendszeren keresztül aktiválják a GP IIb/IIIa receptort, mely konformációváltozás révén alkalmassá válik a fibrinogén kötésére.

A thrombocyta aktiváló anyagok és az adhéziós folyamat hatására a fentebb említett messenger rendszer révén felszabaduló Ca²⁺ miatt a tároló granulumok a sejtfelszínre ürítik tartalmukat, mely az aktiváció és aggregáció jelentős fokozódásához vezet. Az alfa-granulumok koaguláns és adhezív proteineket tartalmaznak, mint a vWF, fibrinogén, fibronectin, vitronectin, V-faktor stb. A P-selectin (CD62) az alfa-granulumok membránjában található adhéziós fehérje, mely a vérlemezke-fehérvérsejt illetve egyéb sejt interakcióban játszik szerepet és az aktiváció során jelenik meg a vérlemezke felszínén az alfa-granulumok membránkomponenseként. Ezáltal megjelenésük a sejtfelszínen a vérlemezke aktivációnak fontos markere. Nyugalmi állapotban 500/sejt körüli, aktivált állapotban akár 25000 körüli sejtfelszíni receptorszám észlelhető (Nagy B és mtsai., 2003). A dense-granulumok ADP-t, serotonint, kalciumot, adenint és guanin nukleotidákat ürítenek a sejten kívülre.

Szükséges még megemlíteni a lizoszómális fehérjéket, melyek közül kiemelendő a LAMP-3 (Lysosome Associated Membrane Protein-3), mely a vérlemezkek lizoszóma membránjának alkotórésze és az aktiváció során a P-selectinhez hasonló módon kerül a felszíni sejtmembránra. Valószínűleg a sejtfelszíni megjelenése csak a lizoszóma membrán-sejtmembrán egyesülésének a velejárója, de lehetséges hogy a plazmamembrán fehérjéket védi a lizoszómális enzimek emésztő hatásától (McCabe és mtsai., 1999).

A vérlemezke a különböző receptorváltozások és a tárolt anyagok extracelluláris kiürítése mellett a citoskeletonja, aktin és miozin tartalma révén az aktiváció során jelentős alakváltozáson megy keresztül, az addig diszoid, sima felszínű alakzatból pseudopodiumokkal borított irreguláris formát vesz fel (Fukuda, 1991) (5. ábra).



5. ábra. A nyugvó és az aktivált thrombocyt alak- és marker expresszió változása
(McCabe és mtsai., 1999)

4. A thrombocyt aggregációgátlás története, stent trombózis

Az első stent implantációkat követő lelkesedés után néhány hónappal bekövetkezett az illúzióvesztés időszaka, melynek a fő oka a stentek akut és subakut elzáródásának magas aránya és a gyakori, súlyos vérzéses szövődmények voltak. Akut stent trombózissal akkor beszélünk, ha a beültetett implantátum 24 órán belül elzáródik, mely legtöbbször a stent nem megfelelő behelyezésének, visszamaradt érsérülésnek a következménye. A subakut stent trombózis 24 óra és 1 hónap között szokott bekövetkezni, melynek hátterében általában a vérlemezke aggregációgátlás elégtelen szintje szokott állni. A stent trombózis rendkívül nagy jelentőséggel bír, mivel bekövetkezése esetén az abrupt, általában teljes coronaria érelzáródás akár hemodinamikai katasztrófával, halállal járó szívinfarktust okozhat. Egyes esetekben nem alakul ki teljes stent elzáródás, csak részleges

trombózis, mely disztális micro-, egyes esetekben akár nagyágot is érintő makroembolizáció forrása lehet, mely a klinikai kimenetelt szintén nagy mértékben rontja.

Az első, öntáguló stenteknél 24-25% volt a korai stent trombózis aránya, ekkor nagy dózisú aspirin és frakcionálatlan heparin terápiát alkalmaztak. A korai 90-es években agresszív antitrombotikus terápiát vezettek be, mely aspirin, heparin, dextrán és dipyridamol, majd később ehhez még warfarin adásából állt, a cél INR 3.5-4 között volt. Ekkor a stent trombózis aránya 3,4-5,4 %-ra csökkent, de vérzéses komplikációk gyakorisága elfogadhatatlanul megnőtt: 5-15 %-ra. Ebben az időszakban a stent implantációt csak a ballonos coronaria dilatációt követő fenyegető érelzáródás veszélye esetén, néhány centrumban a véna saphena graftok ellátása estén alkalmazták mindössze. 1993-94-ben Antonio Colombo munkássága alapján bevezették az optimális stent behelyezés koncepcióját, miszerint a stent szimmetrikus és tökéletes expanzióját nagy telepítőnyomással: 14-22 atm-val lehet elérni. Ez az elv jelentősen csökkentette elsősorban az akut, 24 órán belüli stent trombózisok valószínűségét. A BENESTENT (Serruys és mtsai., 1994) és a STRESS (Fischman és mtsai., 1994) vizsgálatok bebizonyították, hogy a 3 mm vastagságot elérő coronariába, stabil angina esetén implantált stent jelentősen csökkenti a visszaszűkülés (restenosis) gyakoriságát a ballonos angioplasztikához képest. Ez újabb lökést adott a stentek további elterjedésének. 1995-96-ban a TASTE (Lablanche, 1995) és a French regiszter (Morice és mtsai., 1995), az ISAR (Schomig és mtsai., 1996), FANTASTIC (Bertrand és mtsai., 1998; Schomig és mtsai., 1996) és STARS (Cutlip és mtsai., 1999) vizsgálatok alapján kiderült, hogy az aspirin+ticlopidin kombináció drasztikusan csökkenti a stent trombózis esélyét, mely így 0,4-2,8 %-ra csökkent, ugyanakkor a vérzéses komplikációk is minimalizálódtak 0,5 % körülre. Így a COX-2 gátló ASA és egy ADP-receptor gátló gyógyszer kombinációja meghozta az áttörést a hatékony és biztonságos thrombocytá aggregációgátlás terén. A 2001-ben megjelent CLASSICS (Bertrand és mtsai., 2000) vizsgálat bizonyította be, hogy az aspirin és egy másik ADP-receptorgátló, a clopidogrel kombinációja egyformán hatásos (clopidogrel: 3,9%, ticlopidin: 4,6%, P: nem szignifikáns) a korábbi ASA+ticlopidin kombinációval, de kevesebb a mellékhatása és gyorsabb a hatás kialakulása. Ez azért volt jelentős, mert a ticlopidin esetében relatíve gyakori volt a potenciálisan halálos kimenetelű neutropénia kialakulása illetve a teljes gátló hatása csak 3-4 nap után alakult ki, ezért az előkezelés nélküli stentelés esetében gyakoribb volt a stentek trombotikus elzáródása. A 2003-ban publikált CREDO vizsgálat (Steinhuyl és mtsai., 2002) azt jelezte, hogy a clopidogrel telítést (300 mg) 3-6 órával a beavatkozás előtt érdemes elvégezni, amennyiben van rá

lehetőség, mivel közel szignifikáns mértékben csökkenti a szubakut stent trombózis előfordulását a nem telítéshez képest.

A stent thrombosis gyakorisága néhány vizsgálat szerint: TOPPS (n=1016)(Berger, 2000): 1,3 %, CLASSICS (n=1020): 3,9% (Bertrand és mtsai., 2000), CREDO (n=2116): 6,47% (Steinhubl és mtsai., 2002), PCI-CURE (n=1313): 4,5 % (Mehta és mtsai., 2001).

5. Az ASA és a clopidogrel hatásmechanizmusa, egyéb és új szerek

ASA

A aspirin hatóanyaga, az acetilszalícilsav a megakaryocyták és a vérlemezkék ciklooxygenáz enzimjének 1. altípusát (COX-1) gátolja irreverzibilisen annak aktív centrumában levő szerin acetilálása révén. A COX-1 az arachidonsav oxidálásáért felelős, melyből ezután instabil prosztaglandin endoperoxidok (PGG₂, PGH₂) keletkeznek. A PGH₂ a tromboxánszintetáz hatására alakul át az igen erős aggregációinduktor és vazokonstriktor tromboxán A₂-vé (TX A₂). Az ASA gyorsan felszívódik, 15-20 perc alatt eléri a plazmaszint maximumát, de a vérlemezke gátló hatás a thrombocyta egész élettartalmára érvényesül, ami kb. 10 nap. A thrombocyta aggregáció gátló prosztaciklin (PGI₂) endoteliális szintézisét is gátolja az ASA, mivel ez is a PGH₂-ből alakul ki egy izomerázreakció után, de az endothelium kevésbé érzékeny a hatására, így csak nagyobb adagok gátolják, illetve mivel sejtmaggal rendelkezik, a gátolt PGI₂ gyorsan újratermelődik. Jelenleg az ajánlott ASA adag 75-325 mg között van coronaria betegség secunder prevenciójára (Blaskó és mtsai., 2004).

Clopidogrel

A thienopyridin-származék clopidogrel gyorsan felszívódik az emésztőtraktusból, majd a máj cytochrome P450 (CYP) 3A4 enzimje hatására aktív metabolittá alakul. Az aggregáció gátló hatás a kezdő dózistól függően 4-7 nap (75 mg) illetve 3-24 óra (300-600 mg) alatt alakul ki (Bates és mtsai., 2005). A gyógyszer a vérlemezkék sejtmembránjában elhelyezkedő egyik ADP-receptort, a P2Y₁₂ altípust irreverzibilisen gátolja. A vérlemezke felszínén kb. 800-1000 db ADP-receptor van. A purinerg P1-receptorok agonistája az adenosin, a P2 receptoroké az ATP és ADP. A P2X receptorcsalád ioncsatornához kötött (pl.: Ca-csatorna), a P2Y receptorcsalád a G_i-fehérjén keresztül fejti ki intracellulárisan a hatását, a P2Y₁₂ altípus nevezetesen az adenyl-cikláz enzimet gátolja, mely az ATP-t

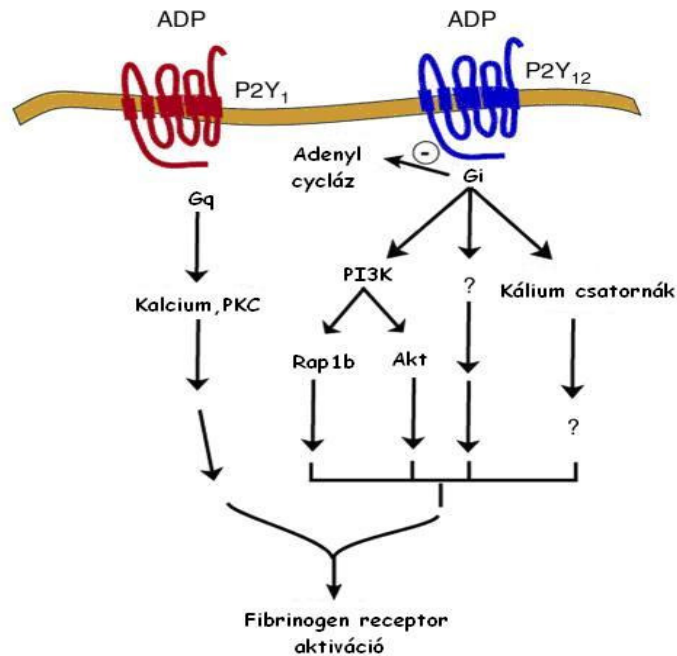
cAMP-vé alakítja és ezen intracelluláris signalling vezet Ca^{++} -felszabaduláshoz, citoszkeleton változáshoz, GPIIb/IIIa-expresszióhoz és a release reakcióhoz. Ezen kívül a G_i -fehérje aktiválja a PI3K (foszfatidilinozitol 3-kináz) enzimet és a kálium-csatornákat, illetve ismeretlen szignalizációs úton keresztül is aktiválja a fibrinogén receptort. A PI3K foszforilálja a foszfatidilinozitol inozitolgyűrűjének 3. hidroxil csoportját és a RAP1B GTPáz illetve az AKT/PKC (proteinkináz C) enzimen keresztül aktiválja a GPIIb/IIIa receptort. A legújabb kutatások szerint úgy tűnik, hogy a clopidogrel hatásában és az intracelluláris szignalizációban az adenyl-cikláztól független utak a fontosabbak. A P2Y₁₂ receptor a release reakcióért és a tartós aggregációért felelős.

Az ADP mediálta vérlemezke aggregációban szerepet játszó másik fontos receptor, a P2Y₁ a G_q -fehérjén által az intracelluláris Ca^{++} -szint növekedésén illetve a PKC (proteinkináz C) enzim aktivációja révén vezet a fibrinogén receptor aktivációjához, mely outside-in szignalizációs utat a clopidogrel nem gátolja. Ezen receptor az átmeneti aggregációért és a vérlemezke alakváltozásáért felelős folyamatokat indítja el, de van szerepe a tartós aggregációban és a release reakcióban is (Dorsam, Kunapuli, 2004; Kastrati és mtsai., 2004b).

Újabb adatok egy eddig a clopidogrel esetében nem vizsgált jelenségre hívják fel a figyelmet, a gyógyszer elhagyását követő rebound jelenségre, mellyel az ASA és a heparin kezelés felfüggesztése után a klinikusok már találkoztak (Ho és mtsai., 2008). Az akut koronária szindróma esetén adott clopidogrel elhagyása akár 6-12 hónappal az index esemény után a gyógyszerrel kezelt és a stent implantáción átesett betegek csoportjában egyaránt a súlyos nemkívánatos események egyértelmű növekedéséhez vezettek. Nem volt lényeges különbség a gyógyszeres stent és a bare metal stent implantáción átesett betegek között. Ezen új eredmények azért különösen érdekesek, mivel a gyógyszerbevonatú stentek késői trombózisát a stent típusnak tulajdonították elsősorban, de úgy tűnik, hogy a clopidogrel elhagyása önmagában is jelentős kockázati tényezőt jelent akár bármely típusú stent implantációján átesett, akár gyógyszeres kezelésben részesülő betegekről van szó. Később ezen eredmények alapján lehetséges, hogy módosításra kerül a clopidogrel kezelés időtartama akut koronária szindrómát követően.

Jelenleg a clopidogrel kezdő dózisa coronaria betegségben és intervenciók beavatkozás után 300-600 mg, fenntartó adagja 75 mg az aktuális ajánlások alapján. Az antithrombotikus kezelésben újabb és újabb gyógyszerek kerülnek bevezetésre illetve állnak jelenleg is kutatás alatt. Már bevezetésre került, régebbi gyógyszerek a PGI₂ (prosztaciklin), a dipyridamol, az ADP-receptor gátló ticlopidin, a különböző GPIIb/IIIa

receptor gátlók (abciximab, eptifibatide, tirofiban), a trombininhibitor argatroban, a tromboxánreceptor-antagonista sulotroban, kutatás alatt áll a foszfodiészteráz-gátló cilostazol, a trombininhibitor dagobatrán illetve az ADP-receptorgátlók újabb tagja, a prasugrel (Blaskó Gy és mtsai, 2004; Boda Z és mtsai, 2000).



6. ábra. A P2Y₁ és a P2Y₁₂ típusú ADP-receptorok intracelluláris szignalizációs mechanizmusa

6. ASA és clopidogrel non-reszponzió és mérése

A stent thrombózisban kétségtelenül szerepet játszó gyógyszer-rezisztencia kiterjedt kutatások tárgyát képezi (Angiolillo és mtsai., 2006; Wang és mtsai., 2006). Az ASA rezisztencia előfordulása 24% (Hovens és mtsai., 2007), a clopidogrel rezisztencia gyakorisága 21% körüli (Snoep és mtsai., 2007). A non-reszponzió definíciója sem egyértelmű, mivel jelenthet klinikai hatástalanságot, nevezetesen a szokásos gyógyszeradag mellett is bekövetkező váratlan thrombótikus eseményt, illetve valamely laboratóriumi teszt eredményét. Laboratóriumi non-reszponzióról akkor beszélünk, ha <10% gátlás mérhető az aggregáció maximumán az illető eljárással. A klinikai non-

reszponzió jelentőségére hívja fel a figyelmet a SYNERGY (Mahaffey, Ferguson, 2005) vizsgálat, mely magas rizikójú akut koronária szindrómában szenvedő betegek esetében a kettős thrombocyta aggregáció gátlás mellett 10% gyakorisággal alakult ki rekurrens AMI.

Az aspirin rezisztencia a kezdeti megfelelő aggregáció gátlás után kialakuló hatáscsökkenést jelenti, míg a nonreszponder állapot esetén a kezdeti, standard aspirin adagokra sem alakul ki megfelelő aggregációgátlás. Okai között szerepelhetnek a következők: *I. Klinikai változók:* a. dohányzás, mely túlzott vérlemezke aktivációt okoz, b. non-steroid gyulladáscsökkentők gátolják az ASA mediálta COX-1 acetylációt, c. a betegek non-compliance-e, d. a nem megfelelő ASA dózis. *II. Biológiai faktorok:* a. a vérlemezke aktiváció alternatív újtjai kerülnek előtérbe pl. megnövekedett collagén érzékenység okozta fokozott adhézió vagy a katekolamin mediálta aktiváció gátlásának csökkenés terhelés, mentális stressz által, b. aspirinre nem érzékeny TXA2 szintézis a makrofágokban és az endothel sejtekben, c. prosztaglandinszerű anyagok keletkezése arachidonsavból, d. erőteljes COX-2 aktivitás. *III. Genetikai variációk:* a. a COX-1 enzim polimorfizmusa, mely csökkent ASA szenzitivitást eredményez, b. GPIIb/IIIa receptor polimorfizmus (Mason és mtsai., 2004).

Az ASA non-reszponder állapot alapvetően a klinikai gyógyszerhatás hiányát jelenti, tehát a szokványos aspirin adag szedése mellett bekövetkező klinikai esemény jelzi fennállását. A nem megfelelően reagáló betegek objektív, laboratóriumi eszközzel történő meghatározására több módszert is használnak, pl. a legmegbízhatóbb aggregometriát, a PFA-100 készüléket, az ASA metabolizmus termékeinek mérését, így a TXAB2 vizeletből történő meghatározását, illetve a vérlemezkek VASP (vazodilatátor-stimulálta foszforprotein) foszforilációját, mely a GPIIb/IIIa receptor fibrinogénkötésének fokával mutat szoros korrelációt.

Laboratóriumi non-reszponziót a betegek 25-54%-a mutat. Ezen betegek 8 %-ánál komplett non-reszponziót lehet mérni, mely a dózis emelésével sem törhető át (Blaskó Gy és mtsai., 2004).

A clopidogrel non-reszponzióra jóval kevesebb az adat. Laboratóriumi mérésére a legmegbízhatóbb módszernek itt is az aggregometria tűnik illetve a vizelet cAMP-szint mérése, és a VASP foszforiláció meghatározása, a PFA-100 készülék szerepe ellentmondásos. Több vizsgálat metaanalízise szerint 300mg-os telítő adagnál ez 20% körül adódik, de az egyes vizsgálatok szerint az alkalmazott módszertől és aggregáció induktortól függően 25 és 6% között változik. Ez utóbbi adat áll közelebb a klinikai tanulmányokhoz. A korrekt módszerrel megállapított non-reszponziónak a klinikai

jelentőségére egy Matetzky és mtsai. által írt tanulmány hívja fel a figyelmet (Matetzky és mtsai., 2004), ahol az index esemény utáni 6 hónapon belül bekövetkezett ischaemiás események között 88%-os arányban fordult elő a clopidogrel non-reszponzió, melyet optikai aggregometriával állapítottak meg. A lehetséges mechanizmusok a következők: 1. csökkent plazma clopidogrel koncentráció rossz gastrointestinális felszívódás miatt, 2. jelentős testsúly, 3. csökkent máj metabolizmus az aktív metabolittá a CYP4503A4 enzim csökkent aktivitása vagy polimorfizmusa miatt, 4. non-compliance, 5. a CYP4503A4 enzim szintjén ható egyéb gyógyszer okozta kompetíció, 6. a P2Y12 receptor csökkent denzitása, 7. a P2Y12 receptor polimorfizmusa, 8. más vérlemezke aktivátorok emelkedett szintje.

Irodalmi adatok jelzik, hogy az ASA non-reszponder betegek között a clopidogrel non-reszponzió gyakoribb, mint az átlagos populációban, 47,4% közöttük egyben a clopidogrelre sem reagál megfelelően. Ez a betegcsoport különösen veszélyeztetett a súlyos trombotikus szövődmények által, mivel a jelenleg elterjedt thrombocyta aggregáció gátló kombináció egyik tagja sem fejt ki a megfelelő hatást (Lev és mtsai., 2006). Jelenleg a gyógyszer non-reszponzió pontos definiálása és mérése jelentős kutatások tárgyát képezi (Snoep és mtsai., 2007; Wiviott, Antman, 2004; Kiss RG és mtsai., 2004).

7. A jelenlegi nemzetközi ajánlások és a „real-world” viszonyok

A számos klinikai, nagy esetszámú, multicentrikus, randomizált vizsgálat alapján kialakult nemzetközi ajánlások szerint jelenleg coronaria stent implantációt követően kettős thrombocyta aggregáció gátlást kell alkalmazni. Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) (Silber és mtsai., 2005) és az Amerikai Szív Szövetség és az Amerikai Kardiológus Kollégium (AHA/ACC) (King, III és mtsai., 2008; Smith, Jr. és mtsai., 2006) igen részletes ajánlásában minimális eltérések vannak.

ESC ajánlás (2005): stabil állapotú betegek esetében ha nem szed krónikusan aspirint a beteg, 500 mg per os telítő dózis javasolt minimum 3 órával a beavatkozás előtt vagy 300 mg a beavatkozás előtt közvetlenül intravénásan. A sürgősséggel végzett beavatkozások (NSTEMI-ACS, STEMI-ACS) előtt a fenti ASA telítésre kell szintén törekedni. Az ASA-t ezután élethosszan szükséges szedni, ha nincs ellenjavallata vagy rezisztencia, 70-325 mg adagban. A stabil betegnél a clopidogrelt a tervezett beavatkozás előtt legalább 6 órával kell 300 mg-os telítő adagban adni, ideális esetben előző nap vagy ha ez nem

lehetséges, 600 mg-os telítő dózist kell alkalmazni a legfrissebb 2005-ben kiadott ESC ajánlás szerint. Stabil angina esetén a gyógyszert 4 hétig kell adni fémstent alkalmazásakor, de gyógyszerkibocsátó stent esetében hosszabb ideig, 6-12 hónapig javasolt a 75 mg-os fenntartó adag. NSTEMI-ACS, STEMI-ACS esetén a gyógyszert lehetőleg azonnal, 600 mg telítő adagban kell alkalmazni (Kastrati és mtsai., 2004a; Kastrati és mtsai., 2005; Mehilli és mtsai., 2004), majd 9-12 hónapig a beavatkozás után.

Különbségek az AHA/ACC ajánlásban: A 2006-ben megjelent amerikai ajánlás és 2008 évi revíziója szerint az ASA telítő dózis 300-325mg lehetőleg minimum 2 órával, de lehetőleg 24 órával a beavatkozás előtt. Krónikus ASA szedés esetén is kell 75-325 mg aspirint adni a betegnek a PCI előtt. 162-325 mg ASA-t kell szedni a betegeknek fémstent esetén minimum 1 hónapig, majd 75-162 mg adagban tartósan, gyógyszeres stent esetében sirolimus-al bevont eszköznél minimum 3, paclitaxel-el bevont stent esetében minimum 6 hónapig javasolt a 162-325 mg dózis. Ezután az európai ajánláshoz hasonlóan 70-325 mg ASA adása javasolt tartósan ekkor is. A 300 mg-os clopidogrel telítést itt is lehetőleg minimum 6 órával a beavatkozás előtt kell adni, a magasabb (600 mg) telítő adag esetén úgy tűnik, 2 órával előtte is elegendő a gyógyszert alkalmazni, de a 300 mg-nál magasabb telítő adagok alkalmazásának klinikai előnyei nem teljesen egyértelműek jelenleg, a napjainkban zajló CURRENT-OASIS-7 vizsgálatról várják a kérdés egyértelmű tisztázását. Amennyiben nem lehet előkezelní a betegeket időben, a Gp IIb/IIIa receptorgátlók alkalmazását javasolják a clopidogrel hatás beállásáig. A krónikus, 75 mg clopidogrel szedés esetén is kell alkalmazni a telítő adagot PCI esetén. A gyógyszert 75 mg adagban ezután szintén minimum 1 hónapig, ideális esetben 12 hónapig kell adni fémstent és legalább 12 hónapig gyógyszerkibocsátó stent esetében. Természetesen jelentős vérzés veszély esetén az ASA és clopidogrel alkalmazási idők rövidebbek, fémstent esetén minimálisan 2 hétre.

A jelenleg elterjedt, mindennapos gyakorlat szerint a betegeket igen gyakran nem kezelik előre mindkét vérlemezke gátló szerrel, legfőképpen clopidogrellel, mivel 1. gyakoriak az instabil esetben végzett, sürgősségi beavatkozások, 2. a clopidogrel telítéssel egy esetleges sürgős szívsebészeti műtéti beavatkozás alatt a súlyos vérzéses szövődmények esélye jelentősen megnő, erre az AHA/ACC ajánlás is felhívja a figyelmet, 3. a gyógyszer ára is magas. A clopidogrel hatás alatt végzett szívműtét kockázata kiemelkedően magas, különösen amennyiben a beteg 48 órán belül kapta a gyógyszert. A kórházi halálozás, a posztoperatív ballonpumpa igénye, a súlyos ritmuszavar, a reintubáció és stroke esélye jelentősen magasabb a műtét előtt clopidogrel kezelésben részesülő

betegek között, a heparin vagy aspirin kezeléshez viszonyítva (Ascione és mtsai., 2005; Mason és mtsai., 2004). A sürgős műtét lehetőségét mindig magában hordozó koronária intervenciók esetében ennek reális veszélye erősen fennáll.

Tehát a mindennapos gyakorlatban jóval magasabb a beavatkozással egyidőben történő clopidogrel telítés, mint az aktuális ajánlásokból következne. Joggal vetődik fel a kérdés, hogy ez mennyiben veszélyezteti betegeink életét, mennyire növeli meg a szövődmények, elsősorban a stent trombózis gyakoriságát?

Célkitűzések

- 1. Prospektív klinikai adatgyűjtés segítségével kívántuk meghatározni különböző clopidogrel telítési sémák (előkezelés vs. „ad hoc” telítés) hatékonyságát.*
- 2. A különböző telítési sémák biztonságosságának elemzése.*
- 3. Eredményeink összevetése a nemzetközi ajánlásokkal.*
- 4. Hogyan befolyásolják a különböző clopidogrel telítési sémák a thrombocyta markerek aktivációját a stent implantációt követően?*
- 5. Mely aktivációs markerek a tükrözik érzékenyen a clopidogrel hatását?*
- 6. Jelzik-e a clopidogrel hatás alatti in vitro markervizsgálatok a hatóanyag klinikai hatásosságát is?*
- 7. Befolyásolja-e az ASA non-reszponzió az aktivációs markereket?*

Anyagok és módszerek

Klinikai adatgyűjtés, vizsgálati terv

2002 március 1 és 2004 február 29 között 3 vizsgálati centrumból valamennyi, a bevásztási kritériumoknak megfelelő, a vizsgálatba beleegyező, fémstentet kapott beteg prospektív módon bekerült a betegek adatai tartalmazó Clopidogrel Regiszterbe. Valamennyi betegadat egy, a bevásztást végző centrumoktól független intézetben került tárolásra és feldolgozásra, ahol az egyes betegek terápiás protokollját nem ismerték. A vizsgálatban résztvevő centrumok a következők voltak: 1. Debreceni Egyetem Orvos és

Egészségtudományi Centrum, Kardiológiai Intézet, 2. Bécsi Egyetem Kardiológiai és Sürgősségi Osztály, 3. Wilhelminenhospital, III. Kardiológia és Sürgősségi Osztály, Bécs.

Valamennyi betegről részletes anamnesis volt rögzítve. A bevásztott, a kritériumoknak megfelelő betegeket a stent implantáció után 1 hónappal ellenőriztük.

A coronaria stent implantáció 6F vastagságú sheath-en és vezetőkatéteren keresztül történt femorális behatolásból az aktuális szakmai protokolloknak megfelelően.

Betegeinktől a beavatkozás előtt közvetlenül és a sikeres stent implantáció után 8-12 óra elteltével levett vénás vérből a helyi laboratóriumokban kreatin foszfokináz (CK) miokardiális izoenzimjének (CK-MB) meghatározást végeztünk. A CK normálértékeként a ≤ 80 U/L, a CK-MB normálértékeként a ≤ 10 U/L egységet vettük.

Beválasztási kritériumok

1. stabil angina pectorisban (SA), instabil angina pectorisban (UA) vagy nem ST-elevációs miokardiális infarktusban (NSTEMI) szenvedő betegek
2. coronaria intervenció nem borított fémstent felhasználásával
3. clopidogrel kezelés 6-24 órával kezdve a beavatkozás előtt vagy a stent implantációval egyidőben

Mivel a lehető legszélesebb, a valós körülményeket reprezentáló beteganyagot kívántuk a regiszterbe bevásztani, bekerültek betegek krónikus teljes coronaria elzáródással (CTO), részlegesen csökkent coronaria áramlással (TIMI áramlás < 3), többér betegséggel, bifurkációs lézióval, bal főtörzs szűkülettel vagy korábbi bypass műtéten átesettek graft stenosisával.

Kizárási kritériumok

1. folyamatos előzetes clopidogrel kezelés stent trombózis magas kockázata vagy már korábban bekövetkezett stent trombózis miatt
2. clopidogrel telítés több mint 24 órával vagy kevesebb, mint 6 órával a beavatkozás előtt
3. ST-elevációs miokardiális infarktus klinikai vagy laboratóriumi jelei
4. antitrombotikus vagy thrombocytá aggregáció gátló kezelés ellenjavallata
5. magas vérzési kockázat
6. glikoprotein IIb/IIIa receptorgátló kezelés kevesebb, mint 48 órával a stentelés előtt

7. gyógyszerkibocsátó stent (DES) implantációja
8. nem sikeres vagy nem elvégzett stent implantáció (nem szignifikáns coronaria szűkület, döntés szívsebészeti beavatkozás mellett, stb.)

Betegek

Összesen 4160 beteg került a megadott bevásztási kritériumok alapján bevásztásra a regiszterbe.

Az 1. csoportba tartozó betegek (n=2679) a 300 mg clopidogrel telítő dózist a sikeres stent implantáció befejezésekor azonnal, a szívkatéteres műtőben kapták meg.

A 2. csoportba tartozó betegek (n=1481) a 300 mg clopidogrel telítő dózist 6-24 órával a beavatkozás előtt kapták meg.

A beavatkozás alatt valamennyi beteg frakcionálatlan heparint (UFH) kapott intravénásan, olyan dózisban, hogy az aktivált záródási idő (ACT) 250-300 s között legyen. A heparin kezelést a beavatkozás végén általában befejeztük. A stent implantációt tapasztalt, évente minimálisan 300 beavatkozást végző intervenciós kardiológusok végezték. Amennyiben szükséges volt, GP IIb/IIIa receptor gátló kezelést a beavatkozás bármelyik fázisában alkalmazhattak fenyegető érelzáródás, a coronaria áramlást csökkentő intimadissectio, disztális embolizáció, lassult perifériás áramlás, oldalág elzáródás vagy bármely egyéb angiográfiás instabilitás jele esetén.

A sikeres stent beültetés után a szokásos napi 75 mg fenntartó clopidogrel adagot kapták a betegek reggel, legalább 1 hónapon keresztül. Valamennyi beteg 100 mg aspirint kapott legalább a beavatkozást megelőző naptól kezdve, majd a stent implantáció után folyamatosan.

A vizsgálati tervet valamennyi részt vevő intézmény lokális etikai bizottsága elfogadta és a bevásztott betegek tájékoztató és beleegyező nyilatkozatot írtak alá.

Vizsgálati végpontok

A 30 napos elsődleges összetett végpont a következő három végpontesemény együtteséből adódott: akut szívinfarktus, bármilyen eredetű halálozás és a stentelt ér sürgős revaszkularizációja.

A másodlagos végpontok a következők voltak: az elsődleges összetett végpont egyes részelemei külön: halálozás, akut szívinfarktus, a stentelt ér sürgős

revaszkularizációja; az angiográfiával igazolt stent trombózis, nagy vérzéses esemény, glycoprotein IIb/IIIa receptorgátló adásának szükségessége.

A végpont események elemzését a stabil angina pectorisban szenvedő betegek csoportjában és az instabil anginás/nem ST elevációs szívinfarktusos betegek körében külön is elvégeztük.

Fogalmi definíciók:

- halálozás: bármilyen eredetű halálesemény
- akut szívizom infarktus: típusos mellkasi fájdalom az EKG-n patológiás Q-hullámmal legalább 2 összetartozó elvezetésben vagy CK/CK-MB izoenzim emelkedés a normál érték felső határának minimum háromszorosára
- sürgős revaszkularizáció: bármilyen ismételt intervenció vagy bypass a korábban stentelt éren
- nagy vérzéses esemény: intracraniális, intraoculáris, retroperitoneális vérzés, több mint 40 g/l hemoglobinesés vagy nyílt vérzés több mint 30 g/l hemoglobineséssel vagy legalább 2 egység vértkészítmény transzfúziójának igénye
- akut/szubakut stent trombózis: a beültetett stent 24 órán, illetve 30 napon belüli trombótikus eredetű elzáródása

Thrombocyta aggregáció vizsgálatok

28 véletlenszerűen kiválasztott betegünk („ad hoc” telített betegek n=19, előkezelt betegek n=9) esetében optikai aggregometriát végeztünk. A vizsgálatához Carat TX (Entec GmbH, Ilmenau, Germany), 4 csatornás, számítógép által vezérelt aggregométert használtunk. A vizsgálatához 10 ml (9 rész vért, 1 rész 3,3% Na-citrátot tartalmazó) keveréket használtunk. A vizsgálatot a vérvételt követően maximum két órán belül elvégeztük. A trombocitadús plazmát (platelet rich plasma, PRP) 150 g fordulaton 10 percig tartó centrifugálással, a trombocitaszegény plazmát (platelet poor plasma: PPP) pedig 2000 g fordulaton, 10 percig tartó centrifugálással nyertük. A PRP thrombocyta számát 250–350 G/L közöttire állítottuk be. A PPP vérlemezke száma 10 G/L alatti kellett legyen. Reagensként a Theracont TA-3 (Carat Diagnostic Kft., Budapest) induktor kit-jét alkalmaztuk. A vizsgálatához 5 mM ADP-t tartalmazó induktor oldatot alkalmaztunk. A

vizsgált rendszer összetétele: 0,45 ml PRP + 0,05 ml aggregáló oldat. A trombocitaszegény plazma a vizsgálat előtti kalibráláshoz szükséges. A mérések elve a Born által leírt metodika volt, amely optikai aggregometria infravörös detektációval. Száz százaléknak a PPP optikai sűrűségét, 0%-nak a PRP optikai sűrűségét vettük. A kirajzolódó aggregációs görbe a PRP fényáteresztő képességének változását mutatja az alkalmazott induktor hatására bekövetkező thrombocyta-aggregációgátlás függvényében. Minél nagyobb az aggregáció mértéke, annál nagyobb az áteresztett fény mennyisége. A méréseket 8 percen át követjük. Az eredményt relatív százalékban fejeztük ki.

Thrombocyta marker vizsgálatok

40 elektív coronaria stent implantáción átesett beteg vérmintáit vizsgáltunk. A vizsgálatból való kizárási kritériumok a következők voltak: akut koronária szindróma lezajlása 48 órán belül, koagulopátia, drog vagy alkoholfüggőség, súlyos máj vagy vesebetegség, 100 G/L alatti vérlemezkeszám, 3 hónapon belül zajlott stroke, 1 hónapon belüli bármilyen műtét, GPIIb/IIIa receptorgátló vagy kumarin kezelés, más vizsgálatban való részvétel. 20-20 beteg tartozott a clopidogrellel a beavatkozással egyidőben telített (300 mg) illetve a 6-24 órával korábban telített (300 mg) betegcsoportba (ad hoc telített illetve előkezelt csoport, azaz 1. csoport illetve 2. csoport), a klinikai beteganalízisnek megfelelően, az érvényes szakmai protokolloknak megfelelően. E vizsgálatban részt vevő betegekbe kizárólag a hasonló felépítésű Medtronic S660 és S670 típusú stentet implantáltuk homogén betegcsoportok létrehozása céljából a gyártó által megadott magas telepítő nyomás alkalmazása mellett. Az angiográfiához Optiray 250 nem-ionos kontrasztanyagot használtunk. A heparin kezelés és a clopidogrel terápia folytatása a klinikai vizsgálatban leírtak szerint történt, az aspirin kezelést az intervenció előtt legalább 7 nappal elkezdtük. 61 tünetmentes, normál EKG és echocardiográfiával rendelkező, kor és nem szempontból illesztett kontroll betegtől is történt vérvétel a vizsgálat során.

A vénás vérminta vétele a kubitális vénából 21 gauge vastagságú tűvel vakutainer rendszerbe a betegektől a következő időpontokban történt minimális vénás sztázis után, úgy, hogy a vérlemezkek mesterséges aktivációját minimalizáljuk: a stent implantáció időpontjában, majd utána 1, 2, 4 és 24 órával. A vérvételi vacutainer cső 0.5 ml 0.105 M Na-citrátot tartalmazott (Beckton-Dickinson, San Jose, CA, USA). A mintából 2 órán belül 40 µl mennyiséget 1 ml 1%-os paraformaldehidben fixáltunk és minimálisan 1 órán át

szobahőmérsékleten tartottuk. A vérlemezkeszámot Advia 120 Hematology System (Bayer Diagnostics, Tarrytown, NJ, USA) készülékkel mértük. A fixált vérmintákat 15 percig 1300g-n centrifugáltuk szobahőmérsékleten. A felülúszót 1 ml PBS-ben (foszfát-puffer) mostuk, majd a fenti módon centrifugáltuk és reszuszpendáltuk PBS-ben.

Az áramláscitometriai vizsgálatokhoz a vérlemezkéket FITC jelölésű GPIX-ellenes antitest segítségével azonosítottuk. A vérlemezke aktivációt phycoerythrin (PE)-jelölésű P-selectin ellenes antitesttel (CD62-PE, Beckton-Dickinson, San Jose, CA, USA), LAMP-3 elleni antitesttel (CG63-PE, Immunotech, France) és GPIIb/IIIa ellenes antitesttel (CD41-PE, Dako, Glostrup, Denmark) mértük. A fixált vérlemezkéket telítő koncentrációjú a FITC- és PE-jelölésű antitestekkel 20 percig sötétben inkubáltuk szobahőmérsékleten. Összesen 10000 kettős jelölésű vérlemezke eseményt regisztráltunk FACSCalibur áramlás citométeren CellQuest 3.1 programot használva (Beckton-Dickinson). A P-selectin és a LAMP-3 esetében az eredményeket a marker pozitív vérlemezkek százalékos arányában fejeztük ki, míg a GPIIb/IIIa receptorszámot a jelölt vérlemezkekhez kötött anti-CD41 (PE) antitest átlagos fluoreszcencia intenzitásával fejeztük ki.

Statisztikai elemzés

A klinikai minta nagyságának becslése

Klinikai vizsgálatunkban a minta nagyságának becslése Bhatt és munkatársainak metaanalízisén alapult, mely 10 vizsgálatot dolgozott fel különböző idejű clopidogrel telítéssel. A becslés a következő feltételezéseken alapult: a. az elsődleges végpont mindkét betegcsoportban eléri a 2%-ot, b. 80%-os a valószínűsége, hogy az elsődleges végpont esemény 4,04%-ról 2,1%-ra csökken, c. az 1. és 2. csoport nagyságának arányát 1:2-nek valószínűsítettük, az intézetekben elterjedt PCI gyakorlat alapján, d. a vizsgálatból 5% betegkiesést valószínűsítettünk.

Ezek alapján az 1. csoportba minimálisan 2030, a 2. csoportba 1015 beteg beválasztását terveztük, tehát összesen minimálisan 3100 beteg bevonására volt szükség a vizsgálatot felölelő 2 év során.

Az elsődleges és másodlagos végpontok elemzése

A végpontok elemzését a két csoportban χ^2 -teszt segítségével végeztük el. Kiszámoltuk az abszolút rizikót, az abszolút rizikók különbségét és 95%-os konfidencia intervallumokat.

A folyamatos változók esetében számoltuk a középértéket a standard deviációval és a csoportok közötti összehasonlítást Student-féle párosítatlan, kétmintás t-próba segítségével végeztük.

A stabil anginás és instabil anginás/nem ST-elevációs szívinfarktusos betegek alcsoportja elemzésénél az abszolút rizikó csökkenést csak az elsődleges, összetett végpont esetében analizáltuk a mintaszám csökkenése miatti statisztikai bizonytalanság miatt.

A két terápiás módszer és az elsődleges végpont közötti összefüggést a Cox-féle regresszióanalízissel, grafikusan Log-Rank teszttel vizsgáltuk. A különböző változók 30 napos elsődleges végponttól való függetlenség vizsgálatát logisztikai regresszió analízissel végeztük el. A statisztikai elemzés SAS program (8.1 verzió, SAS Intézet, Cary, NC, USA) segítségével történt.

Vérlemezke marker vizsgálatok

A marker vizsgálatok esetében a kategorikus változókat szintén a χ^2 -teszt segítségével analizáltuk és értéküket százalékban fejeztük ki. Az adatok normális eloszlását Kolmogorov-Smirnov teszttel vizsgáltuk. A folyamatos változók két csoportja közötti különbséget Student-féle párosítatlan, kétmintás t-teszt segítségével, egy paraméternek az intervenció után bekövetkező változását párosított t-teszttel analizáltuk. Nem normáeloszlást mutató minta esetén a Kruskal-Wallis próbát használtuk. A marker vizsgálatok esetében az SPSS 13. programot használtuk a statisztikához. $P < 0.05$ esetén tekintettünk egy különbséget szignifikáns mértékűnek.

Eredmények

A betegek klinikai és angiográfiai alapadatai, thrombocyta aggregáció mérés

	1. csoport (n=2679)	2. csoport (n=1481)	P érték
Nem (férfi%)	73,0	72,4	0,663
Kor (év)	61±11	62±11	0,884
Stabil angina pectoris (%)	65,6	56,7	<0,001
Instabil angina/NSTEMI (%)	34,4	43,3	<0,001
Korábbi PCI (%)	22,3	23,1	0,416
Korábbi MI (%)	32,6	32,3	0,837
Korábbi CABG (%)	4,8	5,1	0,652
Diabetes mellitus (%)	22,9	23,2	0,800
Hipertónia (%)	66,2	67,8	0,302
Korábbi/jelelegi dohányzás (%)	25,2	23,7	0,284
Hiperkoleszterinémia (%)	70,2	70,1	0,933
Bal kamrai EF (%)	51,2±10,3	51,5±9,8	0,760
Béta blokkoló terápia (%)	78,5	78,9	0,744
Ca-antagonista terápia (%)	29,4	30,6	0,428
ACE-gátló terápia (%)	69,3	68,6	0,633
ARB terápia (%)	4,6	4,5	0,921
Diuretikum terápia (%)	23,4	24,1	0,610
Statin terápia (%)	65,4	66,2	0,615

2. táblázat. Az 1. és 2. betegcsoport demográfiai és klinikai alapadatai a kórházi felvételnél kapott gyógyszeres kezeléssel együtt (300 mg clopidogrel telítő dózis a coronaria intervencióval egyidőben illetve 6-24 órával a tervezett intervenció előtt).

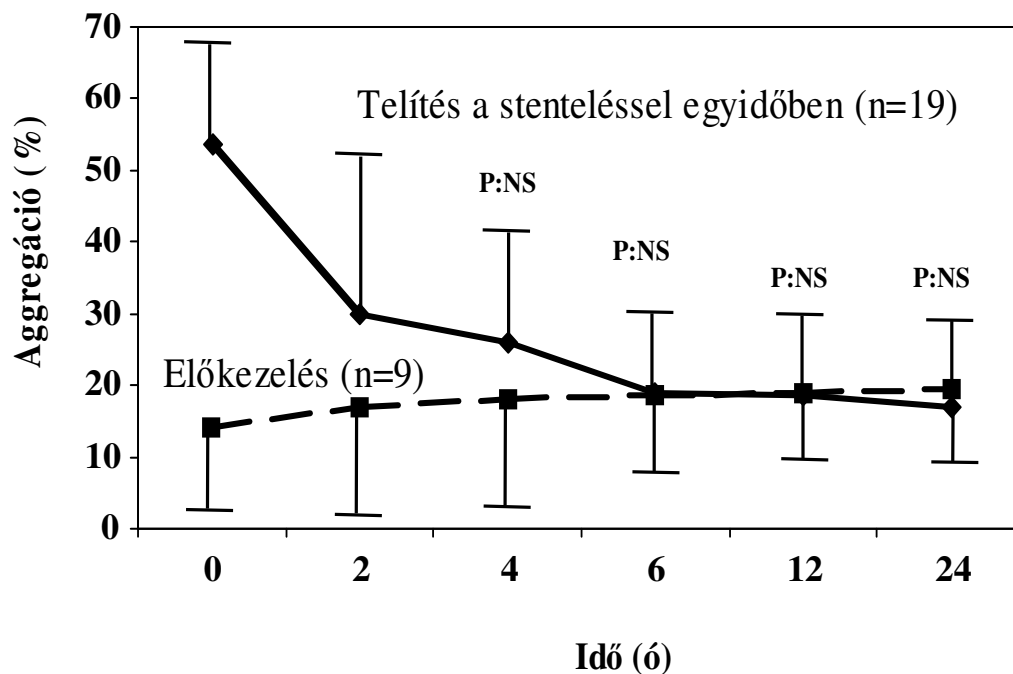
A két betegcsoport demográfiai, klinikai alapadatai valamint a stentelt lézió és a koszorúsér intervenció jellemzői között nem volt szignifikáns különbség, kivéve, hogy a stenteléssel egyidőben telített betegek (1. csoport) között gyakoribb volt a stabil angina pectoris, míg az előkezelt csoportban (2. csoport) az instabil angina és az NSTEMI aránya volt szignifikáns mértékben gyakoribb. (2. és 3. táblázat). Ennek oka a két kórkép különböző intervenció előtti gyógyszeres kezelésében rejlik. A clopidogrel előkezelés átlagos ideje 18±4 óra volt.

	1. csoport (n=2679)	2. csoport (n=1481)	P-érték
Többér (2 vagy több) betegség (%)	50,9	51,2	0,869
Többér (2 vagy több) intervenció (%)	41,8	46,1	0,851
LAD-n végzett beavatkozás (egyér vagy más erekkel együtt) (%)	40,7	41,3	0,689
Bypass éren végzett beavatkozás (egyér vagy más erekkel együtt) (%)	1,06	1,02	0,921
Betegek nem kezelt, másik, szignifikáns koronária lézióval (%)	9,6	9,5	0,939
Resztenózis miatti beavatkozás (%)	11,1	11,3	0,852
B2 vagy C típusú lézió végzett beavatkozás (%)	22,7	22,6	0,956
Teljes, krónikus elzáródásban végzett beavatkozás	5,4	5,6	0,795
Bal közös törzsön végzett beavatkozás (%)	1,9	1,9	0,976
Beültetett stentek száma betegenként	1,3±0,5	1,4±0,6	0,188
A beültetett stentek összhossza (mm)	17,7±6,6	18,7±7,6	0,0872
A beültetett stentek átmérője (mm)	3,1±0,8	3,1±0,9	0,489
A beültetés során alkalmazott nyomás (atm)	12,5±3,0	12,4±2,8	0,589
Direkt stentelés (%)	29,6	29,8	0,905
Szuboptimális eredmény (%)	2,9	3,1	0,724
CK érték a stent beültetés után 8-12 órával (U/l)	47,2±7,9	40,8±9,0	0,076
CK-MB érték a stent beültetés után 8-12 órával (U/l)	5,1±0,4	4,8±0,9	0,115

3. táblázat. Az 1. és 2. betegcsoport stentelt lézióinak és a koronária intervenciónak jellemzői

(300 mg clopidogrel telítő dózis a coronaria intervencióval egyidőben illetve 6-24 órával a tervezett intervenció előtt).

A 28, aggregometriára véletlenszerűen kiválasztott betegnél a clopidogrellel „ad hoc” telített betegek esetében a töltődózis adása után 4 órával már nem különbözött az ADP indukálta vérlemezke aggregáció mértéke szignifikáns mértékben az előkezelt betegek értékeihez viszonyítva. 6 óra elteltével a két aggregációs görbe teljesen összesimult (7. ábra).



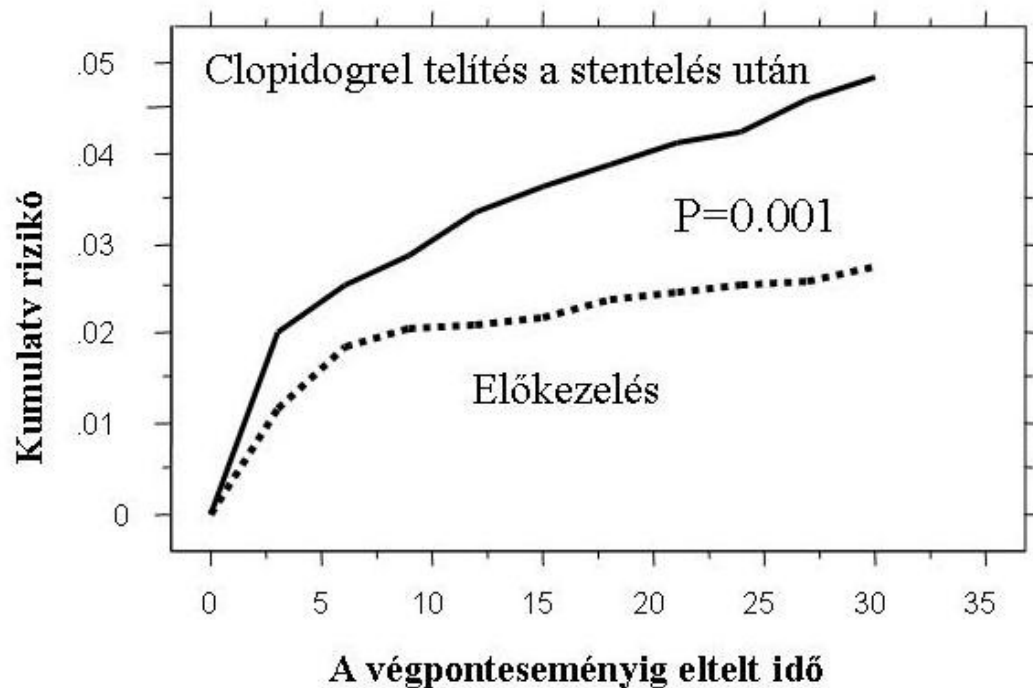
7. ábra. 28 beteg ADP-induktorral végzett aggregometriájának eredményei

Végpont események

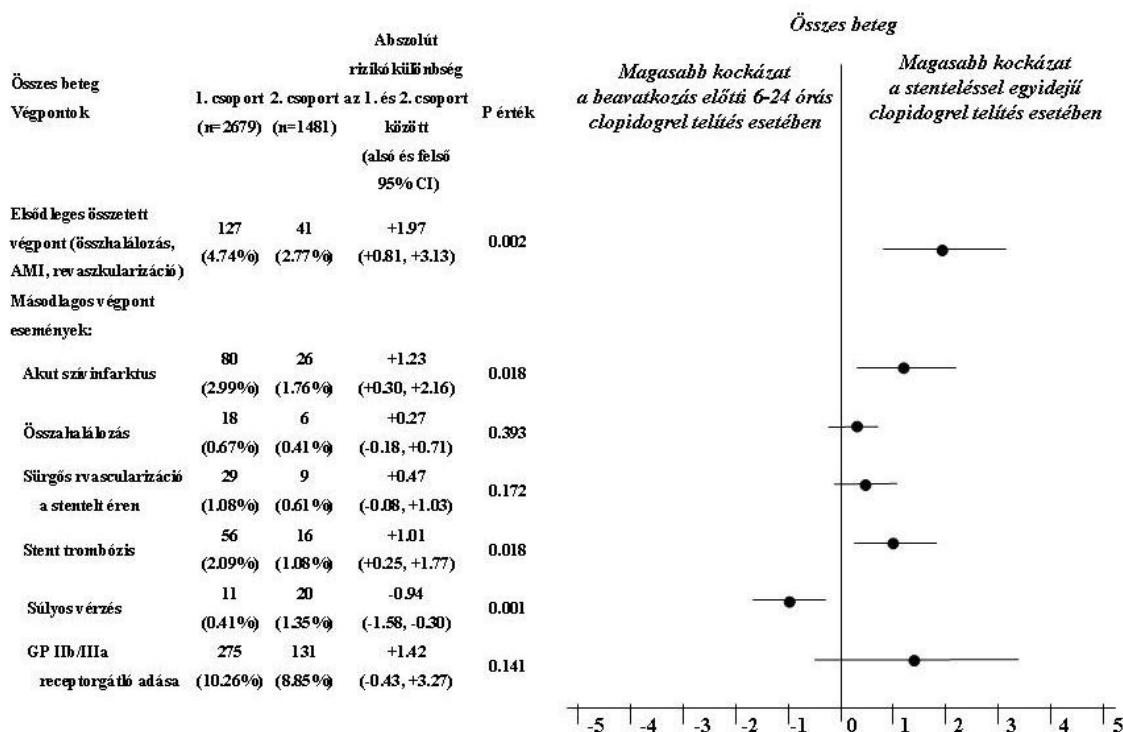
A clopidogrellel való előkezelés 6-24 órával a koronária stent implantáció előtt szignifikáns mértékben csökkentette az elsődleges összetett végpont gyakoriságát az beavatkozással egyidőben történt clopidogrel telítéshez képest: az összes halálozás, a szívinfarktus és sürgős revaskularizáció összesen 127 esetben fordult elő az 1. csoport 2679 betegében (4,74%), míg 41 esetben a 2. csoport 1481 betegében (2,77%) (abszolút rizikó különbség: 1,97, 95% CI: +0,81- +3,13, $P=0,0029$) (8. és 9. ábrák). Az elsődleges végpontesemények leggyakrabban az első néhány napban fordultak elő (8. ábra).

A másodlagos végpontesemények közül a szívinfarktus előfordulása alacsonyabb volt a clopidogrellel előkezelt csoportban (2,99 vs. 1,76%, abszolút rizikó különbség: 1,23, $P=0,018$), míg az összhálózás és a sürgős revaskularizáció csak csekély különbséggel

volt ritkább az előkezelt betegek között, mint a beavatkozással egyidőben telített betegek esetében (9. ábra). A stent trombózis gyakorisága az előkezelt betegcsoportban annak ellenére szignifikáns mértékben ritkább volt (2,09 vs. 1,08%, abszolút rizikó különbség: 1,01, $P=0,018$), hogy közöttük gyakrabban szerepelt instabil angina illetve NSTEMI-ben szenvedő beteg (9. ábra). A stent trombózisok valamennyien teljes stent okklúziót okoztak, az általunk leírt disztális nagyág embolizációt okozó részleges elzáródást okozó típus nem fordult elő. Az előkezelt csoportban nem szignifikáns mértékben kisebb volt a GPIIb/IIIa receptorgátló adásának szükségessége. Ezzel szemben a biztonságossági végpont, a nagy vérzés előfordulása jelentősen gyakoribb volt a clopidogrellel előkezelt betegek körében (0,41 vs. 1,35%, abszolút rizikó különbség: 0,94, $P=0,001$). A logisztikus regresszió analízis szerint a beavatkozással egyidejű clopidogrel telítés ($P<0,001$), az instabil angina és NSTEMI ($P=0,001$), az életkor ($P=0,017$) és a többszörös stent beültetés ($P=0,004$) bizonyultak az elsődleges végpont bekövetkezésének független rizikófaktorainak.



8. ábra. Az elsődleges kombinált végpont (összhalálozás, akut szívinfarktus, sürgős revaszkularizáció és a nagy vérzéses események együttese) összesített rizikója az előkezelt és az „ad hoc” telített betegek körében 30 nap elteltével



9. ábra. Az előkezelt (2. csoport) és az „ad hoc” telített betegcsoport (1. csoport) elsődleges és másodlagos végponteseményeinek abszolút rizikó különbségei a 95%-os konfidencia intervallumokkal

Elsődleges és másodlagos végpont események stabil és instabil anginás/NSTEMI-ben szenvedő betegek között

A koronária angiográfia indikációja az összes beteg között 2598 esetben volt stabil angina pectoris (62,5%) és instabil angina pectoris vagy NSTEMI 1562 beteg esetében (37,5%).

A stabil és instabil/NSTEMI-ben szenvedő betegek klinikai és angiográfiai alapadatai között nem volt különbség. A kettes csoportban a clopidogrel előkezelés átlagos ideje 21 ± 3 óra volt a stabil anginás betegek közt és 16 ± 5 óra az instabil anginás / NSTEMI-ben szenvedő betegek esetében.

A beavatkozást 6-24 órával megelőző clopidogrel telítés a beavatkozással egyidejű telítéssel szemben a kombinált elsődleges végpont szignifikáns mértékű csökkenését

eredményezte a stabil anginás betegek (4,04 vs. 2,38 %, abszolút rizikó különbség +1,66, 95% CI +0,28-+3,04, P=0,031) és az instabil anginás/NSTEMI-ben szenvedő betegek (6,08 vs. 3,28%, abszolút rizikó különbség +2,80, 95% CI +0,78-+4,87, P=0,012) között egyaránt. Az instabil anginás/NSTEMI-t elszenvedett betegek között jelentősen gyakrabban fordultak elő a végpont események, mint a stabil angina pectoris miatt végzett beavatkozásoknál.

A stabil anginás betegek alcsoportjában a beavatkozással egyidőben telített betegeknek nem szignifikáns mértékben gyakrabban fordult elő a szívinfarktus (2,5% vs. 1,55%, P=0,152), a bármely eredetű halálozás (0,57% vs. 0,24%, P=0,358), a sürgős revaszkularizáció (0,97% vs. 0,6%, P=0,492), a stent trombózis (1,54% vs. 0,71%, P=0,092) és a GP IIb/IIIa receptorgátlók használata (8,7% vs. 6,55%, P=0,064%), mint az előkezelt betegeknek. Ezzel szemben a jelentős vérzéses események gyakorisága jóval több, szignifikáns mértékben gyakoribb volt az előkezelt betegek között (0,46% vs. 1,19%, P=0,043).

Az instabil anginás/NSTEMI-ben szenvedő betegcsoportban a 6-24 órával a beavatkozás előtt történt clopidogrel telítés szignifikáns mértékben csökkentette az ST-elevációs szívinfarktus előfordulását (3,91% vs. 2,03%, P=0,039) a beavatkozással egyidőben történt telítéshez képest. Trendszerű csökkenést lehetett észlelni a stent trombózis gyakorisága (3,04% vs. 1,56%, P=0,067), az összhála (0,87% vs. 0,62%, P=0,771), a sürgős revaszkularizáció (1,3% vs. 0,62%, P=0,213) és a GPIIb/IIIa receptorgátlók használatának gyakorisága esetében a clopidogrellel előkezelt betegekben. Ezzel ellentétben az előkezelés ekkor is szignifikánsan magasabb jelentős vérzéses eseménnyel járt együtt (0,34% vs. 1,56%, P=0,01%).

Vérlemezke marker vizsgálatok

20-20 beteg thrombocyta aktivációs markereit vizsgálatuk meg mindkét betegcsoportból. A két csoport demográfiai, gyógyszerelési adatai illetve az intervenciós beavatkozás jellemzői között nem volt különbség. A hypertónia, a diabetes mellitus, a korábban lezajlott szívinfarktus és a dohányzás mindkét csoportban gyakran fordult elő. Szintén nem volt lényeges különbség a hematológiai, CK, vese- és májfunkciós értékek illetve a szérum lipid paraméterek között. A betegek alapvető gyógyszeres kezelése sem különbözött lényegesen, a clopidogrel kezelést kivételével. Ezen 40 beteg egyike sem

részesült GP IIb/IIIa receptorgátló kezelésben. Leggyakrabban egy stent beültetésére került sor, a stentek alapvető jellemzőiben nem volt lényeges eltérés (4. táblázat). Az előkezelt betegek között kissé gyakoribb volt a három ér betegség előfordulása. A beavatkozással egyidőben telített betegek között a bal elülső leszálló ág, az előkezelt betegek között a jobb koszorúsér volt a leggyakoribb stentelt ér.

Egy betegnél észleltünk subakut stent trombózist következményes NSTEMI-vel az előkezelt csoportban, míg az „ad hoc” telített betegek között nem fordult elő stent trombózis. STEMI illetve halál nem fordult elő 40 betegünk között a beavatkozást követő 30 napon belül. Tehát betegeink két csoportja erősen homogén és összehasonlítható volt az alapvető jellemzőket tekintve.

	1. csoport (n=20)	2. csoport (n=20)
Stentek száma (%)		
1	80	90
2	20	16
Egy betegbe ültetett stentek száma	1,2	1,1
Stentek átlagos hossza (mm)	17,6	19,2
Stentek átlagos átmérője (mm)	3,1	3,2
Egy ér betegség (%)	50	45
Két ér betegség (%)	45	40
Három ér betegség (%)	5	15
A stentelt ér (%)		
LAD	50	35
Cx	25	20
RCA	25	45

4. táblázat. A beavatkozás jellemzői a markervizsgálaton átesett betegekben.

A vérlemezke aktivációs markerek közül granuláris proteinek szintje a stent implantáció idejében lényegesen magasabb volt, mint 24 órával a beavatkozás és a clopidogrel telítés után az 1. csoportban. Ez azt jelzi, hogy a stent beültetés jelentős thrombocyta aktiváló tényező az aspirin előkezelés mellett is.

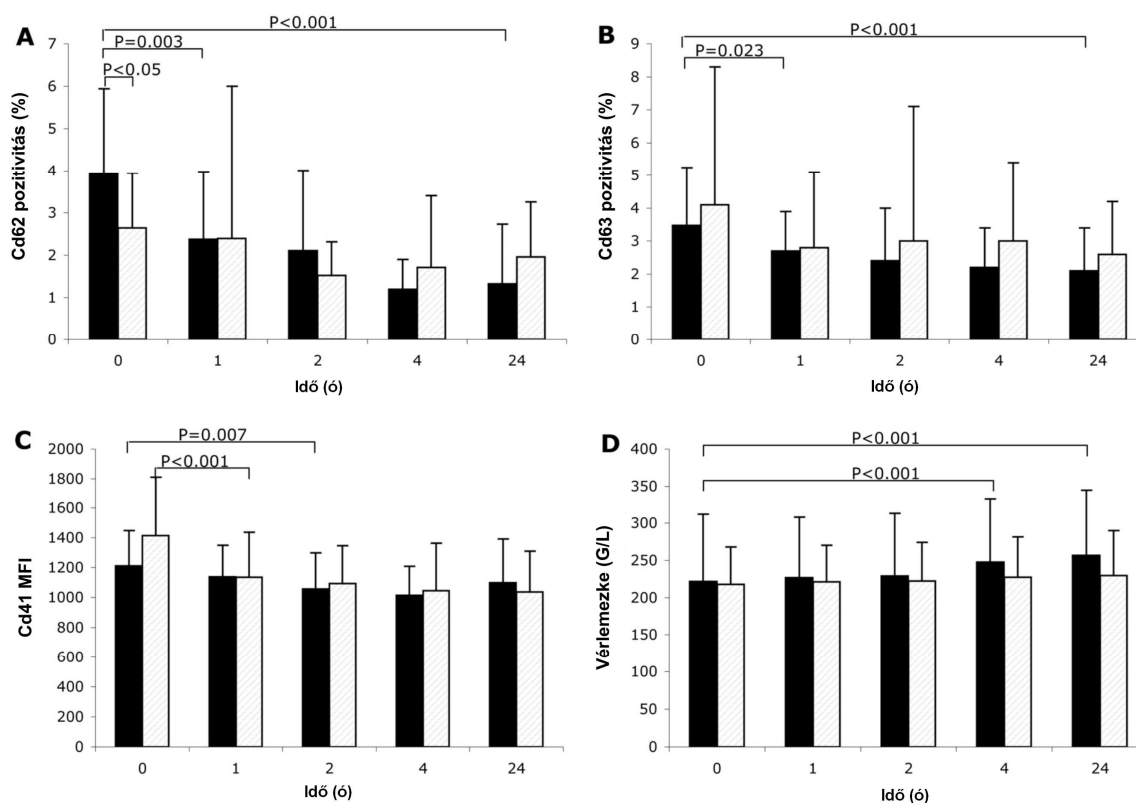
CD62. A p-selectin expresszió gátlását észleltük a stent implantáció idejében az előkezelt betegcsoportban (10. ábra). Ezzel szemben az „ad hoc” telített betegek esetében ebben az időpontban szignifikáns mértékben magasabb P-selectin aktivitást lehetett észlelni (10. ábra). A stent implantáció utáni 1. órában azonban már a beavatkozással egyidőben telített betegek körében is a P-selectin expresszió jelentős mértékben csökkent, hasonlóan az előkezelt csoporthoz, a két csoport p-selectin expressziója között ebben az időpontban már nem volt szignifikáns eltérés. A következő mérési időpontokban (2, 4 és 24 óra elteltével) a két betegcsoport P-selectin aktivitása között szintén nem volt szignifikáns különbség és az „ad hoc” telített betegek esetében a kiindulási értékhez viszonyítva a szignifikáns expresszió csökkenés végig észlelhető. Ezzel szemben az előkezelt betegeknél nem volt szignifikáns változás a kiindulási értékhez képest egyik későbbi mérési időpontban sem.

CD63. A LAMP-3 expresszió a két betegcsoportban hasonló volt az első mérés során (10. ábra). Az előkezelt betegcsoportban a CD63 antigén felszíni megjelenése a mérések során lényegesen nem változott. Ezzel szemben a beavatkozás során telített betegek esetében a LAMP-3 expresszió egy óra elteltével és a későbbi mérések során is szignifikáns mértékben csökkent a kiindulási értékhez képest. Az egyes mérési időpontokban a két csoport adatai között azonban nem volt szignifikáns különbség.

CD41. A GP IIb/IIIa receptorok száma a vérlemezék felszínén az előkezelt betegcsoportban magasabb volt a kiindulási mérés során, mint az 1. csoportban, de a különbség nem volt szignifikáns mértékű (10. ábra). Az egy óra elteltével vett mintában az előkezelt betegek körében az átlagos fluoreszcencia intenzitás (MFI) szignifikáns mértékben csökkent a kiinduláshoz képest. A későbbi mérési időpontokban mindkét csoportban enyhe, de szignifikáns mértékű csökkenést lehetett észlelni az CD41 számban. A két csoport között az egyes időpontokban viszont nem volt jelentős különbség a mért MFI-ben.

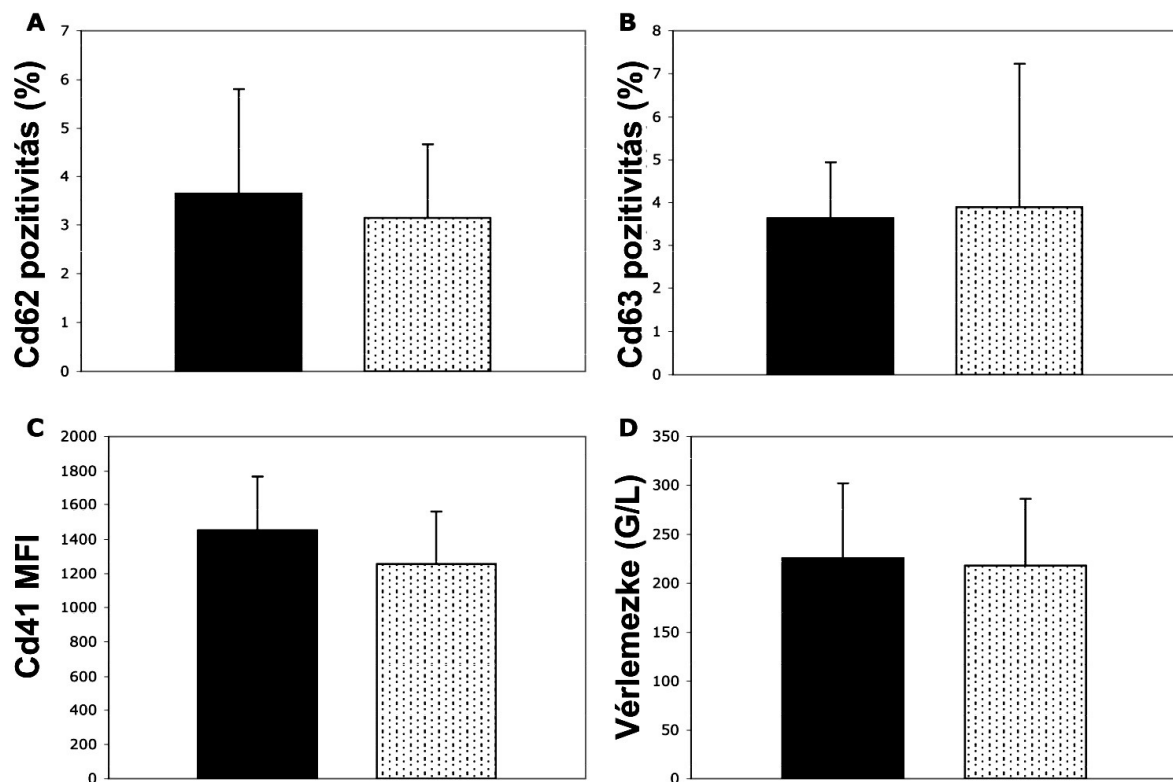
CD42a. A vérlemezék áramláscitometriai azonosítására használt GPIX felszíni expresszióját a clopidogrel egyik csoportban sem befolyásolta és nem volt különbség a csoportok között egyik mérési időpontban sem.

A keringő vérlemezke szám hasonló volt mindkét csoportban a mérések során, de az „ad hoc” kezelt betegeknél a 4. és 24. órában vett vérmintában a kiindulási vérlemezke számhoz viszonyítva enyhe, de szignifikáns mértékű emelkedést lehetett mérni. Az előkezelt betegeknél nem észleltünk változást a vérvételek során a vérlemezke számban.



10. ábra. A vérlemezke aktivációs markerek és a vérlemezke szám időbeli változása az „ad hoc” telített (fekete oszlopok) és az előkezelt (világos oszlopok) betegcsoportban. A mintavételek a stent implantációval egyidőben, majd 1, 2, 4, 24 óra elteltével történtek. Az eredményeket átlagérték $\pm$ standard deviációban (SD) fejeztük ki.

Az aspirin non-reszponder és rezponder betegek körében az első mérési időpontban külön megvizsgáltuk az aktivációs markerek expresszióját és a vérlemezke számot. ASA non-reszpondernek tekintettük a beteget, amennyiben a PFA-100 készülék kollagén-epinefrin cartridge-al mért záródási idő kevesebb volt, mint 300 s ASA. 40 vizsgált betegünk között 11 mutatott ASA non-reszponziót a PFA-100 mérés alapján (27,5%), míg a többi 29 beteg ASA-ra jól reagált (72,5%). Ezen arány megfelel a magyar lakosság körében más vizsgálók által mért ASA non-reszponzió mértékének (Kerényi és mtsai., 1998). Egyik marker és a vérlemezkeszám esetében sem mértünk különbséget az ASA rezponder és non-reszponder betegek között.



11. ábra. A vérlemezke aktivációs markerek és a vérlemezke szám összehasonlítása a stent implantáció időpontjában az aszpirin non-reszponder (n=11) (fekete oszlopok) és az aszpirin rezponder (n=29) (világos oszlopok) betegcsoportból vett mintában. Nem találtunk szignifikáns különbséget ezen paraméterek tekintetében a két betegcsoport között.

Az oszlopok az átlagértékeket $\pm$ a standard deviációt (SD) jelzik.

Megbeszélés

A népbetegségnek számító, az aktív lakosság körében jelentős korai halálozást okozó ischaemiás szívbetegség kezelésére széles körben alkalmazott intracoronariás stent beültetés gyógyszeres kiegészítő kezelésére jelenleg az európai és az amerikai kardiológus társaságnak is van ajánlása (King, III és mtsai., 2008; Silber és mtsai., 2005; Smith, Jr. és mtsai., 2006). A clopidogrel kezelés vonatkozásában a CREDO vizsgálat 2003-ban ismertetett adatai a mérvadóak (Steinhuibl és mtsai., 2002). E szerint a stentek trombotikus bealvadásának esélyét hatékonyan csökkentő clopidogrelt lehetőleg minimum 6 órával a beavatkozás előtt szükséges 300 mg-os telítő adagban alkalmazni. Amennyiben a beavatkozáshoz közelebbi időpontban történik a clopidogrel telítés, a két ajánlás kissé eltér egymástól, az európai ajánlás dupla adagot, 600 mg-ot javasol, az amerikai ajánlás 600 mg-ot tart indokoltnak 2 órával a stentelés előtt, de nem tartja a magasabb dózis előnyét egyértelműnek és a GP IIb/IIIa receptorgátlók adását javasoltja clopidogrel hatás beálltáig. A mindennapos beavatkozásokat nagy számban végző kardiológiai centrumok tapasztalata szerint azonban igen gyakori a clopidogrel telítő adagjának a beavatkozással egyidőben történő alkalmazása. Ennek oka elsősorban a sürgősséggel végzett stentelések egyre növekvő gyakorisága, ez esetben nem áll rendelkezésre az intervenció előtt 6 óra a telítő adag beadására illetve a potenciális sürgős-azonnali szívsebészeti beavatkozás lehetősége is mindig fennáll, elsősorban a polimorbid, idős betegpopulációban. Ilyenkor a clopidogrel előkezelés a perioperatív halálozást megnövelő vérzés jelentős kockázatát hordozza magában. E szerint a mindennapos, tényleges gyakorlat és az aktuális ajánlások gyakran nem fedik egymást, a javasolt ajánlásokat a valós problémák és gyakorlat miatt nem lehet maradéktalanul alkalmazni.

Más munkacsoportok általában a stent implantáció előtt minimum 3 órával telítő clopidogrel dózisban részesült betegeket vizsgáltak (Gurbel és mtsai., 2003; Steinhuibl és mtsai., 2002) vagy 75 mg fenntartó dózist alkalmaztak a beavatkozással egyidőben. Az általunk létrehozott, multicentrikus Clopidogrel Regiszter a két párhuzamosan, a klinikai körülményektől és szükségszerűségektől függően alkalmazott clopidogrel telítési séma (előkezelés 300 mg telítő adaggal 6-24 órával a stentelés előtt illetve a stent implantációval egyidőben történt 300 mg-os telítés) hatékonyságát és biztonságosságát vetette össze egy sokszínű, nagy esetszámot felölelő, a mindennapi gyakorlatnak megfelelő beteganyagon. A Clopidogrel Regiszter eredményei alátámasztották a 300 mg clopidogrel előkezelés klinikai előnyét a 30 napon belül bekövetkező kedvezőtlen eseményekre a nem előkezelt

betegekhez képest. A vizsgálat 30 napos elsődleges klinikai végpontja a szívinfarktus, a halálozás és a sürgős revaszkularizáció kombinációja volt. A stabil anginás és instabil anginában vagy nem ST-elevációs szívinfarktusban szenvedő betegek csoportját külön is vizsgálva, szintén ezeket az eredményeket kaptuk. A másodlagos végpontesemények közül a szívinfarktus és a szubakut stent trombózis gyakorisága volt szignifikáns mértékben magasabb a nem előkezelt betegek körében. Azonban a két csoport végpont eseményei közötti abszolút különbség minimális, 1,97 (kombinált primer végpont) és 1,01 (stent trombózis) % között mozgott. Ennek a minimális előnynek az ára a gyakoribb nagy vérzéses esemény (biztonsági végpont) volt az előkezelt betegcsoportban, az abszolút rizikó különbség 0,94%. Ehhez nagy mértékben hasonló eredményeket észleltek a nemrég közölt TRITON TIMI-38 vizsgálatban. A study szerint az újabb generációs ADP-receptorgátló prasugrel a clopidogrellel összehasonlítva, akut koronária szindrómás betegekben végzett stent implantáció során az utánkövetés 6-15 hónapja alatt csökkentette az ischaemiás események számát (9,9 vs. 12,1 %), beleértve a stent trombózist (1,1 vs. 2,4%), de a jelentős, esetenként fatális vérzések száma ezzel párhuzamosan növekedett (1,4 vs. 0,9%, illetve 0,4 vs. 0,1%) (Antman és mtsai., 2008; Wiviott és mtsai., 2007).

A tervezett koronária intervenció előtt legalább 6 órával történő clopidogrel telítés valószínű előnye a stentelt coronaria trombótikus korai, 2-6 órán belüli elzáródásának megelőzése lehet. Ezen időn belül a beavatkozás során alkalmazott teljes dózisú frakcionálatlan heparinnak elsősorban antikoaguláns hatása van, de csak közepes hatása a vérlemezkék aggregációjára, a trombin gátlásán keresztül. Továbbá a stent implantáció után átesett betegek között fokozott vérlemezke aktivitás észlelhet (Gurbel és mtsai., 2005a). Más szerzőkhöz hasonlóan (Gurbel és mtsai., 2005a; Gurbel és mtsai., 2005b), vizsgálataink során azt észleltük, hogy az akut és szubakut stent trombózis a beavatkozás utáni első néhány nap során a leggyakoribb, a kedvezőtlen események többsége szintén az első napok alatt következett be.

Az előkezelt betegek esetében egyértelmű kedvező trendet észleltünk a másodlagos végpontesemények vizsgálatakor az „ad hoc” telített betegekkel összehasonlítva, annak ellenére, hogy ebben a betegcsoportban szignifikánsan gyakrabban fordultak elő stabil anginában vagy NSTEMI-ben szenvedő betegek. A különbség a szignifikáns mértéket azonban csak a szívinfarktus és a stent trombózis esetében érte el. Az előkezelés nem szignifikáns előnye az „ad hoc” telítéssel szemben a halálozás és a sürgős revaszkularizáció esetében a clopidogrel telítés idejével vagy az adagolás módjával függhet össze.

A farmakokinetikai vizsgálatok és a CREDO vizsgálat eredményei alapján vizsgálatunkból kizártuk azon betegeket akik a clopidogrel telítő adagot kevesebb, mint 6 órán belül kapták meg, a clopidogrel bizonytalan hatása miatt a koronária intervenció idejében. Vizsgálatunk során a clopidogrel előkezelés során a telítő dózis átlagos alkalmazási ideje 18 ± 4 óra volt a PCI előtt, mely egyezik a CREDO trial alcsoport vizsgálatának eredményével.

A PCI előtt legalább 6 órával történt telítés biztosítja a legjobb és leggyorsabb terápiás hatás elérését, különösen az instabil angina és NSTEMI-ben szenvedő betegek esetében (Hochholzer és mtsai., 2005). E probléma megoldására javasolják a 600 mg telítő adag alkalmazását (Hochholzer és mtsai., 2005; Muller és mtsai., 2001). In vitro thrombocytá funkció vizsgálatok 600 mg adag alkalmazása után 2 órával közel teljes vérlemezke aggregáció gátlást jeleztek (Hochholzer és mtsai., 2005; Muller és mtsai., 2001). A 600 mg telítő adag hatékonyabbnak bizonyult az aggregáció gátlásban a 300 mg-os adagnál az instabil angina/NSTEMI betegcsoportban (Montalescot és mtsai., 2006), megnövelte a clopidogrelre megfelelően reagáló betegek arányát (Angiolillo és mtsai., 2004) és csökkentette a non-reszponderek arányát a PCI –t követően magas vérlemezke reaktivitású betegeknél (Gurbel és mtsai., 2005a). Az ARMYDA-2 vizsgálat igazolta a 600 mg telítő adag klinikai előnyét 6 órával a PCI elvégzése előtt a 300 mg-hoz képest (Patti és mtsai., 2005). Az ISAR-REACT tanulmányban az alacsony és közepes kardiovaszkuláris rizikójú betegek körében (600 mg telítő adag beadási idő szerint randomizálva: 2-3, 3-6, 6-12 és több, mint 12 órával a PCI előtt) nem észleltek további klinikai előnyt a 30 napos eseményeket elemezve a beavatkozás előtt több, mint 2-3 órával adott telítő adagoknál (Kandzari és mtsai., 2004), mely így megerősítette a 600 mg adag teljes gátló hatását 2 óra elteltével.

A legfrissebb ESC és ACC/AHA ajánlások, illetve az utóbbi frissítése alapján (King, III és mtsai., 2008; Silber és mtsai., 2005; Smith, Jr. és mtsai., 2006) 300 mg telítő dózisu clopidogrel adását javasolják legalább 6 órával a stent implantációja előtt stabil angina betegeknel (I. osztályu ajánlas, evidencia szint: B) és azonnali clopidogrel telítést (ESC: 600 mg, ACC/AHA: 300 vagy 600 mg, a pontos adagolási mód még tisztázásra vár) instabil angina és NSTEMI esetén (I. osztályu ajánlas, evidencia szint: C). Regiszterünkben a stentelés előtt 6-24 órával adott clopidogrel telítés szignifikáns mértékben csökkentette az elsődleges kombinált végpont gyakoriságát stabil angina és instabil angina/NSTEMI-ben szenvedő betegek között egyaránt. Az előkezelés előnye hangsúlyosabb volt az instabil angina/NSTEMI betegek esetében, mivel a 300 mg telítő

dózis átlagosan 16 ± 5 órával a beavatkozás előtt a szívinfarktus és a és a stent trombózis szignifikáns csökkenéséhez vezetett a 30 napos követés során.

Az előkezelés klinikai előnyei azonban a magasabb vérzéses szövődmények árán érhetők el a kettős thrombocyta aggregáció gátló kezelést kapó betegek körében (Budaj és mtsai., 2002; CAPRIE Steering Committee, 1996; Mehta és mtsai., 2001; Yusuf és mtsai., 2001), legfőképpen a stentelés kapcsán felmerülő GP IIb/IIIa receptorgátló igény és a sürgős szívsebészeti beavatkozás szükségése esetén (Cannon és mtsai., 2005). Egy vizsgálat ötszörös vérzéses szövődmény gyakoriságot jelzett azon szívűtéten átesett betegek körében, akik a műtét előtt 5-7 napon belül clopidogrel kezelésben részesültek (Hongo és mtsai., 2002). Egy másik tanulmányban kimutatták, hogy a clopidogrel hatás alatt végzett szívűtét kockázata kiemelkedően magas, különösen amennyiben a beteg 48 órán belül kapta a gyógyszert. A kórházi halálozás, a posztoperatív ballonpumpa igénye, a súlyos ritmuszavar, a reintubáció és stroke esélye jelentősen magasabb a műtét előtt clopidogrel kezelésben részesülő betegek között, a heparin vagy aspirin kezeléshez viszonyítva (Ascione és mtsai., 2005; Mason és mtsai., 2004). Ezzel ellentétben, Cannon és munkatársai csak közepesen megnövekedett vérzési veszélyt észleltek a kettős vérlemezke gátló kezelés alatt álló betegek szívűtétje során, de a korai graft elzáródásra és a perioperatív stroke előfordulására kedvező hatást tapasztaltak (Cannon és mtsai., 2005). Vizsgálatunkban az intervenció előtt 6-24 órával alkalmazott 300 mg clopidogrel telítő dózis szignifikáns mértékű vérzésveszély fokozódással járt betegeinknél és az egyes alcsoportokban egyaránt. Ennek prognosztikai jelentősége még további vizsgálatokat igényel.

A Clopidogrel Regiszter legfőbb korlátja a vizsgálat nem randomizált jellege volt, mivel a clopidogrel telítés idejének megválasztása az orvos egyéni döntése volt minden alkalommal. Azonban ez egyben az értéke is, mivel a regiszter természetéből adódóan egy nagyon széles beteg (stabil, instabil angina, NSTEMI) és lézió spektrumból, nem válogatott és redukált beteganyagból lettek a betegek beválasztva, mely jól tükrözi a mindennapos, tényleges beavatkozások jellegét. A másik korlátja, hogy gyógyszerkibocsátó stent (DES) implantáción átesett betegeket nem választottunk be a vizsgálatba, mivel annak elkezdésekor még nem volt tisztázott ezen stent típus helye a mindennapi gyakorlatban és az intervenció centrumok többségében jóval 50% alatt használták.

Összefoglalva, a Clopidogrel Regiszter alapján a 300 mg adaggal, a tervezett PCI előtt 6-24 órával történő előkezelés klinikailag minimálisan hatékonyabb a beavatkozással

egyidőben történő telítéshez képest, a gyógyszer okozta vérzéses események gyakoribbá válása árán. Eredményeink egybevágóak a nem rég közölt TRITON TIMI-38 vizsgálat eredményeivel, mely a prasugrel hatékonyságát és biztonságosságát hasonlította össze a clopidogrelhez viszonyítva. Az in vitro adatok, az optikai aggregometriával a telítő dózis adása után 4 óra elteltével tapasztalt jelentős vérlemezke aggregációgátlás az „ad-hoc” kezelés relatív hatékonyságát alátámasztják, mely azonban az összetett végpont eseményeket vizsgálva kis mértékben elmarad az előkezelés hatékonyságához képest. Ez alapján, elsősorban stabil angina pectoris betegek esetében javasolt a clopidogrel telítés minimum 6 órával a PCI előtt, ugyanakkor az „ad hoc” kezelés kielégítő, relatív hatékonysága miatt a diagnosztikus koronarográfia után nincs értelme elhalasztani a PCI-t későbbi időpontra.

Korábbi vizsgálatainkban leírtuk, hogy a megnövekedett trombózis hajlamú betegek (pl. stroke vagy diabetes mellitusban szenvedők) esetében jelentősen magasabb indirekt vérlemezke aktivációs marker szintet lehet mérni, pl. a monocita szöveti faktor expresszió és monocita-vérlemezke heterotóp aggregátum képződést vizsgálva (Kaplar és mtsai., 2001; Kappelmayer és mtsai., 1998).

Aktivációs marker vizsgálataink során a stent implantáción átesett betegek direkt thrombocita aktivációs markereinek változását vizsgálatuk a különböző clopidogrel telítési sémák mellett illetve az aspirin non-reszponzió hatását ezen markerek expressziójára. Más munkacsoportok általában olyan betegeket vizsgáltak, akik a clopidogrel telítő dózist legalább 3 órával a stent implantáció előtt kapták meg (Gurbel és mtsai., 2003) vagy 75 mg fenntartó adagot kaptak a beültetés időpontjában, míg vizsgálatainkban a beavatkozással egyidőben adott 300 mg telítő dózis hatásait mértük az előkezeléshez viszonyítva.

A clopidogrel előkezelés előnye a koronária intervenció előtt a stentelt artéria akut vagy szubakut trombózisának megelőzése, mivel a 300 mg telítő dózis 4-6 óra alatt éri el a thrombocita aggregáció gátló hatásának maximumát (Gurbel és mtsai., 2003).

A CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Event) és a CREDO (Clopidogrel for Reduction of Events During Observation) vizsgálatok adatai szintén megerősítették ezeket az eredményeket (Budaj és mtsai., 2002; Mehta és mtsai., 2001; Steinhubl és mtsai., 2002). A megnövekedett, 1.6% körüli vérzésveszély azonban jelentős szövődmény, mely csökkenti az előkezelés előnyeit, különösen a GP IIb/IIIa receptorgátló kezelésben részesülő betegeknél illetve a sürgős sebészi beavatkozást igénylő esetekben (Budaj és mtsai., 2002; Kandzari és mtsai., 2004; Khot, Nissen, 2002; Schleinitz, Heidenreich, 2005). Néhány korábbi vizsgálat szerint 300 mg clopidogrel adása

után 2 órával jelentős vérlemezke aggregáció gátlást lehetett mérni, de 4 órával utána már nem lehetett kimutatni különbséget a két telítési séma között (Cadroy és mtsai., 2000; Gurbel és mtsai., 2002).

A clopidogrel előkezelés haszna nem teljesen egyértelmű. Egyes vizsgálatok nem tudták kimutatni a clopidogrel előkezelés előnyét 1 és 6 hónap elteltével stabil anginas betegeknel a nagy kardiális események kivédésében (van der Heijden és mtsai., 2004) illetve nem észleltek összefüggést a PCI utáni mionekrózis és a vérlemezkek aggregáció gátlásának mértéke között (Claeys és mtsai., 2005).

Élettani körülmények között a vérlemezkek nyugvó állapotban keringenek, de érsérülés vagy endovaszkuláris és egyéb okból történő aktivációjukat követően számos átalakuláson mennek keresztül, pl. biokémiai, morfológiai és immunológiai változásokon. Az intrakoronáriás stentek okozta thrombocytá aktivációt a mechanikai trauma, a lokális véráramlás változásai, a testidegen felülettel való érintkezés és a nyíró erők váltják ki együttesen. Az áramláscitometria egy kifinomult technika a sejtfelszíni antigének monoklonális antitestek segítségével történő vizsgálatára (Beythien és mtsai., 1999; Gawaz és mtsai., 1996a; Gawaz és mtsai., 1997; Gurbel és mtsai., 2003; Gutensohn és mtsai., 1997; Rupprecht és mtsai., 1998). A p-selectin (CD62) és a lizoszóma asszociálta membrán protein-3 (CD63) az α -granulumokból és a lizoszómákból szabadul fel az aktiváció során. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a CD62 sejtfelszíni expresszója jelentősen megnő az intrakoronáriás stent implantációját követően az α -granulumok fokozott szekréciója és biológiailag aktív anyagok felszabadulása miatt, mely végső soron beindíthatja a stent thrombózist (Beythien és mtsai., 1999; Gawaz és mtsai., 1996a; Gawaz és mtsai., 1996b; Gawaz és mtsai., 1997; Gutensohn és mtsai., 1997). Két in vitro vizsgálat eredményei szerint a CD62 és CD63 antigének sejtfelszíni expresszója a stenttel való érintkezés után 2 perccel már megemelkedik és a következő 10 percben az aktiváció szintje lassan tovább emelkedik (Beythien és mtsai., 1999; Gutensohn és mtsai., 1997). Vizsgálataink azt igazolták, hogy a p-selectin és a LAMP-3 expresszója 24 órán keresztül jelentősen gátolt a stent implantációval egyidőben alkalmazott 300 mg clopidogrel telítő dózis által. A beavatkozás időpontjában az „ad hoc” telített csoportban a p-selectin expresszió szignifikáns mértékben magasabb volt, mint az előkezelt betegeknel, de 1 óra elteltével a két csoport antigén expresszója hasonló szintű volt és azonos szinten is maradt a vizsgálat 24 órája alatt. A LAMP-3 expresszió szintje egyik mérési időpontban sem mutatott szignifikáns különbséget a vizsgálati csoportok között, az „ad hoc” telített csoportban szignifikáns csökkenést lehetett észlelni a CD63 szintben a telítés utáni 1.

órában, hasonlóan a p-selectinhez. A p-selectin felszíni megjelenésének kezdeti csökkenése az „ad hoc” kezelt csoportban valószínűleg az újabb aktiváló stimulus (a stent implantáció) hiánya miatt lehet, míg a későbbi időpontokban mért további csökkenés a clopidogrel telítés miatt valószínű. A stent implantáció a vérlemezkék azonnali, másodperceken belüli aktivációját okozza, mely az 1. vérvételkor már érvényesül.

A vérlemezke sejtfelszíni antigénjei, mint a GPIIb/IIIa receptor (CD41) és a GPIX (CD42a) nagymértékben expresszálódnak a nyugvó, nem aktivált trombociták sejtmembránjában. Egy in vitro vizsgálat a vérlemezke aktiváció során nem talált változást ezen konformációs antigének sejtfelszíni expresszióját vizsgálva, valószínűleg a magas nyugalmi expressziós szint miatt (Gutensohn és mtsai., 1997). Néhány vizsgálat hasonló eredményeket jelzett (Gawaz és mtsai., 1996b; Gutensohn és mtsai., 1997; Knight és mtsai., 1998), míg néhány változó mértékű csökkenést mutatott a GPIIb/IIIa receptor expresszióban a kombinált aspirin és ADP receptor blokkoló kezelés következtében (Angiolillo és mtsai., 2005; Gurbel és mtsai., 2003; Neumann és mtsai., 1996; Serebruany és mtsai., 2003). A korábbi vizsgálatok többségében, melyek nem használtak ADP receptor blokkolót, emelkedett vagy állandó magas expressziót észleltek a különböző vérlemezke aktivációs paraméterekben a stentelés során (Gawaz és mtsai., 1996a; Gawaz és mtsai., 1997; Neumann és mtsai., 1996).

Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a GPIIb receptort felismerő CD41 antitest kötődése jelentősen csökkent mind az előkezelt, mind az „ad hoc” telített csoportban a mérések során. Ezen eredmények párhuzamosak a p-selectin expresszió csökkenésével és a vérlemezkék egyéb markerek által is jelzett deaktivációját jelzi. Az előkezelt betegek között, hasonlóan a korábban leírt paraméterekhez, vérlemezkeszám szignifikáns mértékben alacsonyabb volt a stent implantáció időpontjában és 4 óra elteltével emelkedett meg. Hasonló módszert és vizsgálati időszakot alkalmazva Weltermann és munkacsoportja kimutatta, hogy a clopidogrel előkezelés nem vezetett jelentős vérlemezke aktiváció és véralvadási rendszer gátláshoz (Weltermann és mtsai., 2003). A GPIX szám nem mutatott semmilyen jelentős változást vizsgálati csoportjaink között az egyes mérési időpontokban és nem volt változás az azonos csoporton belül sem a mérések különböző időpontjaiban sem, bár Gawaz munkacsoportja emelkedett von Willebrand faktor kötést mutatott ki a vérlemezkékhez stent implantációt követően (Gawaz és mtsai., 1996a). Ez nem mond ellent a saját vizsgálatunk eredményével, mivel mi a GPIX abszolút számát mértük a stent implantációt követően, a szubsztrátjához való kötődés a normális sejtfelszíni receptorszám mellett lehet emelkedett mértékű.

Az aspirinre reagáló és a non-reszponder betegek vizsgált vérlemezke receptor expressziói és a vérlemezke szám a kiindulási méréskor nem különbözött egymástól. Az aspirin non-reszponzió mechanizmusa komplex. Magában foglalja a COX-2 expresszió lehetséges variációit, a GPIIIa receptor polimorfizmusát, sejt-sejt interakciókat és a különböző von Willebrandt faktor szinteket. Így nem találtunk összefüggést az aspirin non-reszponzió patofiziológiai mechanizmusai és a sejtfelszíni receptor megjelenés szintje között a vizsgált markerek esetében. Betegeink körében a PFA-100 készülékkel meghatározott ASA non-reszponzív egyének aránya (27,5 %) megfelelt a korábbi mérési adatoknak (Kerényi és mtsai., 1998).

Vérlemezke marker vizsgálatainknak néhány korlátját meg kell említeni, így az eredményeket óvatosan kell értékelni. Relatív alacsony volt mindkét ágban a betegszám, bár a csoportok kellően homogénnek tekinthetők az alapadatokat tekintve, a különbség a stentelt éret és a beteg erek számát tekintve nem volt szignifikáns. A vizsgálat prospektív módon volt tervezve, de nem volt kettős vak randomizáció. A betegektől a 0 időpontban a vett minta a stent implantációjának időpontjában került levételre, így ezen adatok a stent által okozott azonnali aktiváció állapotát tükrözik.

Összefoglalva, eredményeink igazolták, hogy stabil anginas vagy már stabilizálódott akut koronária szindrómás, intrakoronáriás stent implantáción átesett betegek esetében a beavatkozással egyidőben alkalmazott 300 mg clopidogrel telítő dózis hatékonyan és szinte azonnal gátolja a nem konformációs típusú vérlemezke aktivációs markerek sejtfelszíni expresszióját. A p-selectin és LAMP-3 expresszió szignifikáns mértékben csökkent 1 órával a 300 mg clopidogrel telítő adag alkalmazása után, a GPIIb/IIIa receptorok száma 2 óra elteltével csökkent és a kezdetben csökkent vérlemezke szám 4 óra múlva normalizálódott. Eredményeinket nem befolyásolta az aspirin non-reszponzió jelenléte. Eredményeink igazolják a különböző vérlemezke aktivációs markerek eltérő érzékenységet az ADP-receptor gátlók iránt. Vizsgálataink bizonyították a clopidogrel hatékonyságát a vérlemezke aktiváció csökkentésében coronaria stentelés során.

Természetesen a klinikai és laboratóriumi vizsgálataink eredményeinek értékelésekor figyelembe kell venni, hogy az egyik egy komplex biológiai rendszer klinikai végpontokban mérhető válaszát elemzi a clopidogrel különböző alkalmazási sémái alapján, míg a laboratóriumi tesztek a komplex rendszer bizonyos, in vitro mérhető paramétereinek, jelen esetben a vérlemezke sejtfelszíni markereinek változásait detektálják. A biológiai rendszerek (teljes élő szervezet) válaszát egy hatóanyagra megszámlálhatatlanul sok

tényező befolyásolja, ezen tényezők közül vizsgálataink során a thrombocyta markerek képezték kutatásaink tárgyát, mint egyik kiemelten fontos elem, mely a végső biológiai, klinikai kimenetelt feltételezéseink szerint befolyásolja. A p-selectin és a LAMP-3 vérlemezke felszíni expressziójának 1 órán belüli csökkenése a clopidogrel telítés után az α -granulumok és a lizoszómák membránjának és a felszíni sejtmembrán egyesülésének a gátlását jelenti, mely indirekt módon jelzi a vérlemezék deaktivációját. Az intracelluláris tároló granulumok kiürülésének a csökkenése a tárolt, aktivációt (vérlemezék további aggregációját) fokozó és kiváltó ágensek extracelluláris koncentrációjának csökkenését okozza, így végső soron az intrastent és intrakoronáriás trombusképződés esélyét csökkentik. E mellett számos egyéb mechanizmus is szerepet játszik e súlyos, potenciálisan életveszélyes szövődmény kialakulásában. A klinikai vizsgálatunkban észlelt minimális előny az előkezelés javára, mely egyezik a jelenleg érvényes ajánlással, a stent trombózisban szerepet játszó egyéb tényezők hangsúlyos szerepére hívja fel a figyelmet. Azonban ismételten szükséges kihangsúlyozni, hogy a klinikai összetett végpontban és stent trombózis esetében észlelt kicsiny előny az előkezelés javára a vérzéses szövődmények emelkedése árán észlelhető és az intervenció szükségességét jelző diagnosztikus coronarográfia esetén elfogadható az asztalon végzett clopidogrel telítés, lehetőleg 600 mg clopidogrellel és nem érdemes a beavatkozást elhalasztani a diagnosztikus vizsgálat utáni órákra.

Összefoglalás

A Clopidogrel Regiszter alapján a 300 mg adaggal, a tervezett PCI előtt 6-24 órával történő előkezelés klinikailag minimálisan hatékonyabb a beavatkozással egyidőben történő telítéshez képest, a gyógyszer okozta vérzéses események gyakoribbá válása árán. Ezen eredményeink megegyeznek a jelenlegi nemzetközi ajánlásokkal. Az in vitro adatok, az optikai aggregometriával a telítő dózis adása után 4 óra elteltével tapasztalt jelentős vérlemezke aggregációgátlás az „ad-hoc” kezelés relatív hatékonyságát alátámasztják, mely azonban az összetett végpont eseményeket vizsgálva kis mértékben elmarad az előkezelés hatékonyságához képest. Ez alapján, elsősorban stabil angina pectoris betegek esetében javasolt a clopidogrel telítés minimum 6 órával a PCI előtt, ugyanakkor az „ad hoc” kezelés kielégítő, relatív hatékonysága miatt a diagnosztikus koronarográfia után nincs értelme elhalasztani a PCI-t későbbi időpontra.

A vérlemezke marker vizsgálatok eredményei igazolták, hogy stabil anginás vagy már stabilizálódott akut koronária szindrómás, intrakoronáriás stent implantáción átesett betegek esetében a beavatkozással egyidőben alkalmazott 300 mg clopidogrel telítő dózis hatékonyan és szinte azonnal gátolja a nem konformációs típusú vérlemezke aktivációs markerek sejtfelszíni expresszióját. A p-selectin és LAMP-3 expresszió szignifikáns mértékben csökkent 1 órával a 300 mg clopidogrel telítő adag alkalmazása után, a GPIIb/IIIa receptorok száma 2 óra elteltével csökkent és a kezdetben csökkent vérlemezke szám 4 óra múlva normalizálódott. Eredményeinket nem befolyásolta az aspirin non-reszponzió jelenléte. Eredményeink igazolják a különböző vérlemezke aktivációs markerek eltérő érzékenységet az ADP-receptor gátlók iránt, elsősorban az intracelluláris tároló granulumokból az aktiváció során a sejtfelszínre kerülő markerek (p-selectin, LAMP-3) expressziójának gátlását figyeltük meg. Vizsgálataink bizonyították a clopidogrel hatékonyságát a vérlemezke aktiváció csökkentésében coronaria stentelés során.

A klinikai vizsgálatunkban észlelt minimális előny az előkezelés javára, mely egyezik a jelenleg érvényes nemzetközi ajánlással, a stent trombózisban szerepet játszó egyéb tényezők hangsúlyos szerepére hívja fel a figyelmet.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet szeretnék mondani az alábbiakban mindazoknak, akik értekezésem megírásában közvetlenül vagy közvetve segítséggel voltak.

Először témavezetőmnek és egyben munkahelyi főnökömnek, Édes István professzor úrnak szeretném megköszönni szakmai irányítását, jó tanácsait, a munkámhoz való feltételek biztosítását és időnkénti ösztönző szavait a dolgozat elkészítéséhez. Köszönöm egyúttal a DE OEC Mecenatúra Pályázat benyújtásához adott támogatását.

Köszönettel tartozom dr. Kappelmayer Jánosnak, dr. Nagy Bélának és Veszprémi Anikónak, illetve a Klinikai Biokémiai és Molekuláris Pathológiai Intézet többi munkatársának az általuk nyújtott segítségért, szakmai tanácsokért, az általam korábban nem használt mérési módszerek elsajátításáért.

Külön köszönöm dr. Gyöngyösi Mariannak és a Bécsi Egyetem Kardiológiai és Sürgősségi Osztályán, valamint a bécsi Wilhelminenhospital III. Kardiológia és Sürgősségi Osztályán dolgozó és a vizsgálatban részt vevő valamennyi munkatársának a segítségét.

Szeretném hálámat kifejezni a Kardiológiai Intézetben dolgozó valamennyi, a vizsgálatokban közvetlenül vagy közvetve résztvett kollégámnak a türelmét és bátorítását, mely nélkül bizonyára nehezebben született volna meg a disszertációm.

Végül, de nem utolsó sorban családom tagjainak, feleségemnek, gyermekeimnek és édesanyámnak tartozom hálával, azért hogy mindvégig támogatóan álltak mellettem és megértően fogadták az időnként lemondásokkal és áldozatokkal járó, rendkívül időigényes munkát.

Irodalomjegyzék

1. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E és mtsai. Identification of low responders to a 300-mg clopidogrel loading dose in patients undergoing coronary stenting. *Thromb Res* 2005;115:101-8.
2. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E és mtsai. High clopidogrel loading dose during coronary stenting: effects on drug response and interindividual variability. *Eur Heart J* 2004;25:1903-10.
3. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E és mtsai. Influence of aspirin resistance on platelet function profiles in patients on long-term aspirin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006;97:38-43.
4. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA és mtsai. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2028-33.
5. Ascione R, Ghosh A, Rogers CA, Cohen A, Monk C, Angelini GD. In-hospital patients exposed to clopidogrel before coronary artery bypass graft surgery: a word of caution. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1210-6.
6. Badó K, Feldman K, Kis I, Kovács F, Mentusz Zs, Pásztorné SE, Pruzsinszki J, Szauer E. Egészségügyi Statisztikai Évkönyv 2005. Budapest; *Központi Statisztikai Hivatal* 2006.
7. Bates ER, Lau WC, Bleske BE. Loading, pretreatment, and interindividual variability issues with clopidogrel dosing. *Circulation* 2005;111:2557-9.
8. Berger PB. Results of the Ticlid or Plavix Post-Stents (TOPPS) trial: do they justify the switch from ticlopidine to clopidogrel after coronary stent placement? *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2000;1:83-7.

9. Bertrand ME, Legrand V, Boland J és mtsai. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. *Circulation* 1998;98:1597-603.
10. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102:624-9.
11. Beythien C, Gutensohn K, Bau J és mtsai. Influence of stent length and heparin coating on platelet activation: a flow cytometric analysis in a pulsed floating model. *Thromb Res* 1999;94:79-86.
12. Blaskó Gy szerk. Az atherothrombosis. A patofiziológiai alapoktól a prevencióig. Budapest; *Pharma Press* 2004
13. Boda Z szerk. Klinikai hemosztazeológia. Budapest; *Springer Tudományos Kiadó Kft.* 2000
14. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR és mtsai. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation* 2002;106:1622-6.
15. Cadroy Y, Bossavy JP, Thalamas C, Sagnard L, Sakariassen K, Boneu B. Early potent antithrombotic effect with combined aspirin and a loading dose of clopidogrel on experimental arterial thrombogenesis in humans. *Circulation* 2000;101:2823-8.
16. Cannon CP, Mehta SR, Aranki SF. Balancing the benefit and risk of oral antiplatelet agents in coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;80:768-79.
17. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.

18. Claeys MJ, Van der Planken MG, Bosmans JM és mtsai. Does pre-treatment with aspirin and loading dose clopidogrel obviate the need for glycoprotein IIb/IIIa antagonists during elective coronary stenting? A focus on peri-procedural myonecrosis. *Eur Heart J* 2005;26:567-75.
19. Cutlip DE, Leon MB, Ho KK és mtsai. Acute and nine-month clinical outcomes after "suboptimal" coronary stenting: results from the STent Anti-thrombotic Regimen Study (STARS) registry. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:698-706.
20. Dorsam RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y₁₂ receptor in platelet activation. *J Clin Invest* 2004;113:340-5.
21. Fischman DL, Leon MB, Baim DS és mtsai. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
22. Fukuda M. Lysosomal membrane glycoproteins. Structure, biosynthesis, and intracellular trafficking. *J Biol Chem* 1991;266:21327-30.
23. Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, May A, Rudiger S, Schomig A. Changes in membrane glycoproteins of circulating platelets after coronary stent implantation. *Heart* 1996a;76:166-72.
24. Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, May A, Rudiger S, Schomig A. Role of activation-dependent platelet membrane glycoproteins in development of subacute occlusive coronary stent thrombosis. *Coron Artery Dis* 1997;8:121-8.
25. Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, May A, Schomig A. Platelet activation and coronary stent implantation. Effect of antithrombotic therapy. *Circulation* 1996b;94:279-85.
26. Gurbel PA, Bliden KP, Samara W és mtsai. Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study. *J Am Coll Cardiol* 2005a;46:1827-32.
27. Gurbel PA, Bliden KP, Zaman KA, Yoho JA, Hayes KM, Tantry US. Clopidogrel loading with eptifibatide to arrest the reactivity of platelets: results of the Clopidogrel

Loading With Eptifibatide to Arrest the Reactivity of Platelets (CLEAR PLATELETS) study. *Circulation* 2005b;111:1153-9.

28. Gurbel PA, Cummings CC, Bell CR, Alford AB, Meister AF, Serebruany VL. Onset and extent of platelet inhibition by clopidogrel loading in patients undergoing elective coronary stenting: the Plavix Reduction Of New Thrombus Occurrence (PRONTO) trial. *Am Heart J* 2003;145:239-47.

29. Gurbel PA, Malinin AI, Callahan KP, Serebruany VL, O'Connor CM. Effect of loading with clopidogrel at the time of coronary stenting on platelet aggregation and glycoprotein IIb/IIIa expression and platelet-leukocyte aggregate formation. *Am J Cardiol* 2002;90:312-5.

30. Gutensohn K, Beythien C, Bau J, Meinertz T, Kuehnl P. Flow cytometric analysis of coronary stent-induced alterations of platelet antigens in an in vitro model. *Thromb Res* 1997;86:49-56.

31. Ho PM, Peterson ED, Wang L és mtsai. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 2008;299:532-9.

32. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D és mtsai. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005;111:2560-4.

33. Hongo RH, Ley J, Dick SE, Yee RR. The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:231-7.

34. Hovens MM, Snoep JD, Eikenboom JC, van der Bom JG, Mertens BJ, Huisman MV. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J* 2007;153:175-81.

35. Kandzari DE, Berger PB, Kastrati A és mtsai. Influence of treatment duration with a 600-mg dose of clopidogrel before percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2133-6.

36. Kaplar M, Kappelmayer J, Veszpremi A, Szabo K, Udvardy M. The possible association of in vivo leukocyte-platelet heterophilic aggregate formation and the development of diabetic angiopathy. *Platelets* 2001;12:419-22.
37. Kappelmayer J, Berecki D, Mészáros M és mtsai. Monocytes express tissue factor in young patients with cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:235-9.
38. Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H és mtsai. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med* 2004a;350:232-8.
39. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N és mtsai. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:165-71.
40. Kastrati A, Schomig A, Schomig E. Are we making efficient use of clopidogrel? *Eur Heart J* 2004b;25:454-6.
41. Kerényi A, Muszbek L. Az aspirin hatás tesztelése PFA-100-al, egy új thrombocyta funkció analízátorral. *Klin Kísérl Lab Med* 1998;25:4-9
42. Khot UN, Nissen SE. Is CURE a cure for acute coronary syndromes? Statistical versus clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:218-9.
43. King SB, III, Smith SC, Jr., Hirshfeld JW, Jr. és mtsai. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation* 2008;117:261-95.
44. Kiss R G, Stef G Y, Kerecsen G, Poor F, Seres E, Pongrácz E, Nemeth L, Preda I. Continuation of aspirin therapy despite aspirin resistance is associated with higher mortality. A two-year follow-up, five-centre experience in 921 cardiovascular patients. *Eur Heart J* 2004;25: 237-238

45. Knight CJ, Panesar M, Wilson DJ és mtsai. Increased platelet responsiveness following coronary stenting. Heparin as a possible aetiological factor in stent thrombosis. *Eur Heart J* 1998;19:1239-48.
46. Lablanche JM, Grollier G, Bonnet JL . Ticlopidine aspirin stent evaluation (TASTE); a French multicentre study (Abstr). *Circulation* 1995;92:1-476.
47. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ és mtsai. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:27-33.
48. Mahaffey KW, Ferguson JJ. Exploring the role of enoxaparin in the management of high-risk patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the SYNERGY trial. *Am Heart J* 2005;149:S81-S90.
49. Mason PJ, Freedman JE, Jacobs AK. Aspirin resistance: current concepts. *Rev Cardiovasc Med* 2004;5:156-63.
50. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V és mtsai. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:3171-5.
51. Mehilli J, Kastrati A, Schuhlen H és mtsai. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation* 2004;110:3627-35.
52. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ és mtsai. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
53. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C és mtsai. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:931-8.

54. Morice MC, Zemour G, Benveniste E és mtsai. Intracoronary stenting without coumadin: one month results of a French multicenter study. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995;35:1-7.
55. Muller I, Seyfarth M, Rudiger S és mtsai. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart* 2001;85:92-3.
56. Murray CJL, Lopez AD. The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Cambridge; *Harvard University Press* 2001
57. Nagy B, Veszprémi A, Kiss F, Miszti-Blasius K, Kappelmayer J. Thrombocyták aktiváltsági állapotának vizsgálata áramlási citometriai módszerekkel. *Klin Kísérl Lab Med* 2003;30:46-53.
58. Neumann FJ, Gawaz M, Ott I, May A, Mossmer G, Schomig A. Prospective evaluation of hemostatic predictors of subacute stent thrombosis after coronary Palmaz-Schatz stenting. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:15-21.
59. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2005;111:2099-106.
60. Rupprecht HJ, Darius H, Borkowski U és mtsai. Comparison of antiplatelet effects of aspirin, ticlopidine, or their combination after stent implantation. *Circulation* 1998;97:1046-52.
61. Sándor J. Mortalitás, Népegészségügyi Jelentés 2004, Szakértői Változat, Johan Béla Országos Epidemiológiai Központ, www.oek.hu
62. Schleinitz MD, Heidenreich PA. A cost-effectiveness analysis of combination antiplatelet therapy for high-risk acute coronary syndromes: clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone. *Ann Intern Med* 2005;142:251-9.

63. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A és mtsai. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084-9.
64. Serebruany VL, Malinin AI, Jerome SD és mtsai. Effects of clopidogrel and aspirin combination versus aspirin alone on platelet aggregation and major receptor expression in patients with heart failure: the Plavix Use for Treatment Of Congestive Heart Failure (PLUTO-CHF) trial. *Am Heart J* 2003;146:713-20.
65. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F és mtsai. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
66. Silber S, Albertsson P, Aviles FF és mtsai. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804-47.
67. Smith SC, Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW, Jr. és mtsai. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention-Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* 2006;47:216-35.
68. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007;154:221-31.
69. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, III és mtsai. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
70. van der Heijden DJ, Westendorp IC, Riezebos RK és mtsai. Lack of efficacy of clopidogrel pre-treatment in the prevention of myocardial damage after elective stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:20-4.

71. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006;27:647-54.
72. Weltermann A, Fritsch P, Kyrle PA és mtsai. Effects of pretreatment with clopidogrel on platelet and coagulation activation in patients undergoing elective coronary stenting. *Thromb Res* 2003;112:19-24.
73. Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. *Circulation* 2004;109:3064-7.
74. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH és mtsai. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
75. World Health Organization, Fact Sheet 317. Cardiovascular Diseases February 2007. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html> (Accessed March 2008)
76. World Health Organization, Estimated total deaths ('000), by cause and WHO Member State, 2002. <http://www.who.int/healthinfo/statistics/bodgbdddeathdalyestimates.xls> (Accessed December 2004)
77. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Szűk T**, Gyöngyösi M, Homoródi N, Kristóf E, Király C, Edes IF, Facskó A, Pavo N, Sodeck G, Strehblow C, Farhan S, Maurer G, Glogar D, Domanovits H, Huber K, Edes I. Effect of timing of clopidogrel administration on 30-day clinical outcomes: 300-mg loading dose immediately after coronary stenting versus pretreatment 6 to 24 hours before stenting in a large unselected patient cohort. *Am Heart J*. 2007;153(2):289-95. (**IF:3.514**)
2. **Szűk T**, Nagy B Jr, Bereczky Z, Kőszegi Z, Edes I, Kappelmayer J. Effects of ad hoc clopidogrel loading versus pre-treatment on P-selectin expression after coronary stent implantation. *Platelets*. 2006;17(5):344-6. (**IF:1.679**)
3. Kőszegi Z, Vajda G, **Szűk T**, Apró D, Varga I, Csapó K, Edes I. Nonocclusive subacute stent thrombosis as a source of distal macroembolism. *Int J Cardiol*. 2004;93(2-3):321-2. (**IF:2.234**)
4. **Szűk T.**, Czuriga I., Édes I. Clopidogrel: sikertörténet a thrombocyta-aggregáció gátlásban. *J Am Coll Card* magyar kiadás. 2007; 2 (1):66-68

Idézhető absztraktok

1. **Szűk T.**, Csapó K., Kőszegi Zs., Vajda G., Szokol M., Koscsó G., Édes I.: Intracoronariás stent thrombosis. *Card. Hung*. 2002/2 (abstract)
2. **Szűk T.**, Homoródi N., Csapó K., Vajda G., Kőszegi Zs., Szokol M., Varga I., Édes I.: Clopidogrel kezelés a stent implantáció előtt vagy azzal egyidőben? *Card. Hung. Supplementum C* 2004 (abstract)
3. **Szűk T.**, Csapó K., Kőszegi Zs., Vajda G., Szokol M., Varga I., Pataky S., Édes I.: Intracoronariás stent thrombosis a clopidogrel érában. *Card. Hung. Supplementum A* 2005 (abstract)

4. **Szűk T.**, Nagy B., Bereczky Zs., Veszprémi A., Balogh I., Kőszegi Zs., Édes I., Kappelmayer J. A coronaria stentelés során alkalmazott „ad hoc” clopidogrel telítés és az előkezelés hatása a thrombocytaaktivációs markerekre. Card. Hung. Supptementum A 2006 (abstract)

Az értekezéshez fel nem használt saját közlemények

1. Csapó K, Voith L, **Szűk T**, Edes I. Angiographic findings in postinfarction cardiac rupture.

Orv Hetil. 1995;136(27):1427-31.

2. Csapo K, Voith L, **Szűk T**, Edes I, Kereiakes DJ. Postinfarction left ventricular pseudoaneurysm. Clin Cardiol. 1997;20(10):898-903. (IF: 0.989)

3. Csapó K., Voith L., Kőszegi Zs., **Szűk T.**, Édes I.: Prevalence and significance of collaterals in patient with postinfarction cardiac rupture. Z. Kardiolog. 2: 80, 1997

4. **Szűk T.**, Édes I.: A molsidomin és a nitrátok alkalmazásának elméleti alapjai és klinikai jelentősége. Háziorvos Továbbképző Szemle 1998. 3: 308-311.

5. Voith L., Csapó K., Kőszegi Zs., **Szűk T.**, Édes I.: Electiv stent beültetés a bal elülső leszálló szár proximális szakaszának angioplasztikája során. Card. Hung. 1999/4: 29, 177-180.

6. **Szűk T.**, Édes I.: A nitrátok és nitrátszerű vegyületek korszerű alkalmazása ischaemiás szívbetegségben. Kórház 1999/9. 9-11.

7. Kulin L, Kőszegi Z, **Szűk T**, Kun C, Csapó K, Fülöp T, Voith L, Galuska L, Trón L, Vaszily M, Edes I. Improvement of myocardial perfusion following left ventricular resection. Orv Hetil. 1999;140(32):1779-81.

8. Kőszegi Z, Kolozsvári R, Varga J, Galuska L, **Szűk T**, Csapó K, Fülöp T, Hegedus I, Apró D, Vaszily M, Peterffy A, Edes I. 99mTc-MIBI SPECT assessment of the effects of

aneurysm resection on the left ventricular morphology. Acta Cardiol. 2004;59(5):541-6.
(IF:0.519)

Az értekezéshez fel nem használt absztraktok

1. **Szűk T.**, Kőszegi Zs., Bajnok L., L. Balkay: ¹⁸ FDG-PET characteristics of different types of left ventricular aneurysm. Journal of Nuclear Cardiology 1997/ 4: S88. (abstract)
(IF: 2.44)

2. Kőszegi Zs., **Szűk T.**, Voith L., Csapó K., Édes I., Balkay L., Trón L.: Metabolic and contractile reserve of infarcted myocardium in relation to collateralisation. Journal of Nuclear Cardiology 1997/ 4: S81. (abstract) (IF: 2.44)

3. Kőszegi Zs., Balkay L., Galuska L., Fülöp T., Velok L., **Szűk T.**, Voith L., Hegedűs I., Édes I.: Polar Map Interpretation of Coronarography, Echocardiography and SPECT for "Holistic " Evaluation of Cardiological Investigations. Computers in Cardiology 1998, IEEE Computer Society Press, 1998, Vol 25: 429-432 (abstract)

4. Kőszegi Zs., **Szűk T.**, Balkay L., Galuska L., Fülöp T., Voith L., Édes I.: Integration of different cardiological imaging techniques (echocardiography, coronary angiography and SPECT) in a polar map display. .Suppl. to Journal of Nuclear Cardiology 1999 Vol 6. No 1, S34 (abstract) (IF: 2.44)

5. **Szűk T.**, Kőszegi Zs., Csapó K., Voith L., Édes I., Galuska L.: Does residual coronary flow after myocardial infarction predict viability assessed by tissue perfusion and metabolism? Suppl. to Journal of Nuclear Cardiology 1999 Vol 6. No 1, S90 (abstract)
(IF: 2.44)

6. **Szűk T.**, Kőszegi Zs., Csapó K., Czuriga I., Voith L., Édes I., Galuska I.: Comparing the rest perfusion scintigraphic data and the segmental wall motion abnormality in patients after revascularization Suppl. To Journal of Nuclear Cardiology 2001. Vol 8. No1, S99 (abstract) (IF: 2.44)

7. Kőszegi Zs., Kolozsvári R., Vaszily M., **Szűk T.**, Varga J., Galuska L., Édes I.: Morphological and functional results of left-ventricular aneurysm resection assessed by Tc- ^{99m}MIBI SPECT. Suppl. To Journal of Nuclear Cardiology 2001. Vol 8. No1, S62 (abstract) (**IF: 2.44**)
8. Csapó K., Voith L., **Szűk T.**, Mihóczy L.: A postinfarctusos szívizomrupturák angiográfiai eredményeinek vizsgálata. Card. Hung. Suppl./3 1994. (abstract)
9. Csapó K., Voith L., Kőszegi Zs., **Szűk T.**, Édes I.: Azonosságok és különbségek a posztinfarctusos kamrai septum rupturában és mitrális billentyűelégtelenségben. Card. Hung. Suppl. 1995. (abstract)
10. Voith L., Csapó K., Kőszegi Zs., **Szűk T.**: PTCA 65 év feletti betegekben. Card. Hung. Suppl. 1995. (abstract)
11. Csapó K., Voith L., Kőszegi Zs., **Szűk T.**, Édes I.: The relationship between collateral circulation and cardiac rupture. Crossroads in Medicine, Debrecen, 1995. (abstract)
12. Voith L., Csapó K., Kőszegi Zs., **Szűk T.**: PTCA koszorúsér műtét utáni angina pectorisban. Card. Hung. Suppl. 1996. (abstract)
13. **Szűk T.**, Kőszegi Zs., Csapó K., Voith L., Vaszily M., Tamás É., Bajnok L., Balkay L., Trón L.: Bal kamrai funkcionális és anatómiai aneurysmák angiológiai és ¹⁸ FDG-PET jellemzői. Card. Hung. Suppl. 1996. (abstract)
14. Kőszegi Zs., **Szűk T.**, Voith L., Csapó K., Balkay L., Trón L.: Infarktust szenvedett szívizom régiók metabolikus és kontrakciós rezerve a kollateralizáltság függvényében. Card. Hung. Suppl. 1996. (abstract)
15. Csapó K., Voith L., Kőszegi Zs., **Szűk T.**, Péter A., Édes I.: A bal kamrai álaneurysma klinikai és angiográfiai jellemzői. Card. Hung. Suppl. 1996. (abstract)
16. Csapó K., Voith L., Kőszegi Zs., **Szűk T.**, Daragó A., Édes I.: A kombinált posztinfarctusos rupturák. Card. Hung. Suppl. 1997/3. (abstract)

17. Voith L., Csapó K., Kőszegi Zs., **Szűk T.**, Édes I.: A LAD kezdeti szakaszának primer elektív stentelése. Card. Hung. Suppl. 1997/3. (abstract)
18. Csapó K., Voith L., **Szűk T.**, Czuriga I., Kőszegi Zs., Édes I.: A postinfarctusos szivizomruptúra és a kollaterális keringés. Card. Hung. 1998/1(abstract)
19. Voith L., Csapó K., Kőszegi Zs., **Szűk T.**, Édes I.: Intracoronáriás stent beültetés a szűkület előtágítása nélkül. Card. Hung. Suppl. 1998/1(abstract)
20. Kőszegi Zs Kerekes L., **Szűk T.**, Balkay L., Emri M., Galuska L., Fülöp T., Hegedűs I., Csapó K., Voith L., Édes I.: Kardiológiai vizsgálóeljárások (echocardiográfia, coronarográfia és SPECT) eredményeinek integrálása polar map ábrázolásban. Card. Hung. Suppl 1998/1(abstract)
21. **Szűk T.**, Kőszegi Zs, Csapó K., Voith L., Édes I, Bajnok L., Galuska L.,: Jelzi-e az infarctus utáni reziduális koszorúséráramlás a szöveti perfúzió által kimutatott életképességet?
Card. Hung. Suppl. 1998/1(abstract)
22. **Szűk T.**, Kőszegi Zs., Csapó K., Czuriga I., Voith L., Édes I.: Coronarographia során észlelt bal közös törzs elzáródásos eseteink. Card. Hung. Suppl. 1999/2 (abstract)
23. Voith L., Csapó K., Kőszegi Zs., **Szűk T.**, Czuriga I., Édes I.: Stent beültetés előtágítás nélkül: direkt stentelés. Card. Hung. Suppl. 1999/2 (abstract)
24. Balogh E., Kőszegi Zs., **Szűk T.**, Balkay L., Galuska L., Fülöp T., Hegedűs I., Voith L.: A hibernált és a remodelling miatt rosszul kontrahálódó szivizom elkülönítése echocardiographia, coronarographia és SPECT/PET eredmények integrálásával. Card. Hung. Suppl. 1999/2 (abstract)
25. Kőszegi Zs., Kulin L., **Szűk T.**, Csapó K., Fülöp T., Voith L., Galuska L., Vaszily M., Édes I.: A myocardiális perfusio javulása balkamrai resectiót követően. Card. Hung. Suppl. 1999/2 (abstract)

26. Voith L., Csapó K., Kőszegi Zs., **Szűk T.**, Szokol M., Édes I.: Milyen változást jelent a koszorúér angioplasztikában a gyakori stent beültetés? Card. Hung. Suppl. 2000/3 (abstract)
27. Bednárszky I., Kőszegi Zs., **Szűk T.**, Voith L., Hegedűs I.: Az intravaszkuláris ultrahang jelentősége stent implantáció során. Card. Hung. Suppl. 2000/3 (abstract).
28. Csapó K., Voith L., Kőszegi Zs., **Szűk T.**, Kertész A., Édes I.: Az infarktusért felelős ér korai és késői angioplasztikája. Card. Hung. Suppl. 2000/3 (abstract).
29. Hegedűs I., Bednárszky I., Kőszegi Zs., **Szűk T.**, Voith L., Édes I.: Az intravaszkuláris ultrahang szerepe koszorúér-intervenciók során. Card. Hung. Suppl. 2000/3 (abstract).
30. **Szűk T.**, Kőszegi Zs., Csapó K., Czuriga I., Voith L., Édes I., Galuska L.: Revaszkularizáción átesett betegek nyugalmi perfúziós scintigráfias adatainak kapcsolata a szegmentális perfúziózavarral. Card. Hung. Suppl. 2000/3 (abstract).
31. Kőszegi Zs., Kolozsvári R., Vaszily M., **Szűk T.**, Varga J., Fülöp T., Voith L., Édes I.: A bal kamrai aneurysma-rezekció morfológiai és funkcionális eredményeinek felmérése ^{99m}Tc-MIBI SPECT-tel. Card. Hung. Suppl. 2000/3 (abstract).
32. Csapó K., Kőszegi Zs., **Szűk T.**, Kertész A., Szokol M., Vajda G., Édes I.: Az in-stent restenosis kezelése ballonos angioplasztikával. Card. Hung. 2001/2 (abstract)
33. Kőszegi Zs., Jenei Cs., **Szűk T.**, Csapó K., Voith L., Vajda G., Édes I.: A koszorúér szívciklus alatti „csuklómozgásának” szerepe a jobb koronária angioplasztikáját követő resztenózis kialakulásában. Card. Hung. 2001/2 (abstract)
34. **Szűk T.**, Kőszegi Zs., Csapó K., Pitunyak M., Voith L., Édes I.: Többszörös coronaria stentelés. Card. Hung. 2001/2 (abstract)
35. Csapó K., Vajda G., Kőszegi Zs., **Szűk T.**, Szokol M., Kertész A., Édes I.: Ad hoc coronaria intervenció. Card. Hung. 2002/2 (abstract)

36. Kőszegi Zs., Jenei Cs., **Szűk T.**, Vajda G., Szokol M., Apró D., Varga I., Csapó K., Édes I.: Kvantitatív angiográfiás analízis az oldalág veszélyeztettségének megítélésére bifurkációs koszorúér intervenció kapcsán. Card. Hung. 2002/2 (abstract)
37. Hegedűs I., Unterberger K., **Szűk T.**, Galajda Z., Péterffy Á., Édes I.: Koszorúér graftok ultrahangos vizsgálata. Card. Hung. 2002/2 (abstract)
38. Unterberger K., Hegedűs I., Galajda Z., **Szűk T.**: Arteria mammaria interna, arteria radialis és vena saphena koszorúér graftok ultrahangos vizsgálata. Card. Hung. 2003/2 (abstract)
39. Jenei Cs., Kőszegi Zs., Apró D., Vajda G., **Szűk T.**, Szokol M., Csapó K., Varga I., Édes I.: Intracoronáriás nyomásméréssel és „frame count” módszerrel mért coronaria flow rezerv összehasonlítása. Card. Hung. 2003/2 (abstract)
40. Kolozsvári R., Kőszegi Zs., Csapó K., Vajda G., **Szűk T.**, Szokol M., Czuriga I., Vaszily M., Édes I.: Vénagraftok perkután coronaria-intervenciója stent-implantációval szelektív beteganyagban. Card. Hung. 2003/2 (abstract)
41. Kőszegi Zs., Apró D., Jenei Cs., **Szűk T.**, Vajda G., Szokol M., Csapó K., Mohácsi A., Édes I.: A jobb coronariás tasakból eredő körbefutó ág stenosisának kezelése stent implantációval. Card. Hung. 2003/2 (abstract)
42. Csapó K., Vajda G., Kőszegi Zs., **Szűk T.**, Szokol M., Kertész A., Édes I.: Kollaterális keringés és primer angioplasztika akut szívinfarktusban. Card. Hung. 2003/2 (abstract)
43. Jenei Cs., Kőszegi Zs., Apró D., Vajda G., **Szűk T.**, Varga J., Galuska L., Csapó K., Édes I.: Az intracoronáriás nyomásmérés és a terheléses szcintigráfia összehasonlítása. Card. Hung. Supplementum C 2004 (abstract)
44. Kőszegi Zs., **Szűk T.**, Csapó K., Varga I., Apró D., Édes I.: Intracoronáriás nyomásméréssel vezérelt perkután coronáriaintervenció többérbetegségben. Card. Hung. Supplementum C 2004 (abstract)

45. Homoródi N., **Szűk T.**, Édes I., Kristóf É.: Statin-clopidogrel feltételezett interakció klinikai vizsgálata stent implantáción átesett betegeken. Card. Hung. Supplementum C 2004 (abstract)

46. Csapó K., Ondrejko Z., Koós I., Nagy G., Szokol M., **Szűk T.**, Varga I. Miskolci szívkatéteres laboratórium: az első év tapasztalatai. Card. Hung. Supplementum A 2006 (abstract)