

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

## **Bevezetés**

### *1. Az ischaemiás szívbetegség epidemiológiája, jelentősége*

A fejlett világ és Magyarország jelenleg legtöbb korai halálózását 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 és mintegy 7,6 millió ember hal meg szívrohamban. Az akut szívizom-károsodások késői következményei 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 halálózást alapvetően befolyásolják. Ezen késői szövődmények megelőzhetőek, amennyiben az életképes (viabilis) szívizomzat revaszkularizációja megtörténik. 2002-ben a kardiovaszkuláris betegségek csoportja adta hazánkban a halálózás 51%-át, a 2005-ben a kardiovaszkuláris mortalitás aránya érdemben nem változott, 52,3%.

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.

2005-ben az ISZB incidenciája a 19 évesnél idősebb lakosság körében 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.

Ezen tények alapján a hazai igen rossz halálózási adatok javítása elsődleges fontosságú kérdés, ezen belül a kardiovaszkuláris halálózás kiemelkedő jelentőséggel bír. A már kialakult, tüneteket okozó és potenciálisan halálózáshoz 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. A thrombocyták működése és az aktivációs markerek*

A vér egyik legkisebb alakos eleme, a sejttag nélküli thrombocyta alapvető szerepet játszik a koronaria stentelés korai, rettegett szövődményében, a stent thrombosisban. A felszíni plazma membrán számos transzmembrán fehérje-komplexet tartalmaz, melyek elsősorban receptor és adhéziós molekula 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 thrombocytá adhéziós és aggregációs folyamatot.

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 adhézió után aktiválódnak a vérlemezkék, melynek következtében jön létre a release-reakció.

A vérlemezkék egymással való összekapcsolódása, az aggregáció a GP IIb/IIIa (CD41) komplexen keresztül történik. 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.

A GP IV (más néven CD36 vagy GP IIIb) a vérlemezke kollagénhez való kötődésének kezdeti lépéseiben játszik szerepet és receptorként szolgál a thrombospondin számára.

A CD9 membránfehérje szerepe nem teljesen tisztázott, valószínűleg az adhéziót és aggregációt facilitáló szerepe lehet illetve a fibronectin receptoraként 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 receptoraként szolgáló sejt felszíni proteinek. Ez utóbbi jelölésével azonosíthatók be a vérlemezkék áramlás citometriai vizsgálat során.

A thrombocytá aktivációját számos molekula el tudja indítani specifikus sejt felszíni receptorokon keresztül, mint pl. a trombin, a tromboxán A<sub>2</sub>, 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 thrombocytá aktiváló anyagok és az adhéziós folyamat hatására a fentebb említett messenger rendszer révén felszabaduló Ca<sup>2+</sup> miatt a tároló granulumok a sejt felszínre ürítik tartalmukat, mely az aktiváció és aggregáció jelentős fokozódásához vezet. Az alfa-granulumok koaguláns és adhézió proteinek tartalmazzák, mint a vWF, fibrinogén, fibronectin, vitronektin, V-faktor stb. A P-selectin (CD62) az alfa-granulumok membránjában található adhézió fehérje, mely a vérlemezke-fehérvérsejt illetve egyéb sejt interakcióban játszik szerepet és az aktiváció során jelenik meg a vérlemezke felszínén. Ezáltal megjelenésük a sejt felszínén a vérlemezke aktivációnak fontos markere. Nyugalmi állapotban 500/sejt körüli, aktivált állapotban akár 25000 körüli sejt felszíni receptorszám észlelhető.

Szükséges még megemlíteni a lizoszómális fehérjéket, melyek közül kiemelendő a LAMP-3 (Lysosome Associated Membrane Protein-3), mely a vérlemezkék lizoszóma membránjának alkotórésze és az aktiváció során a P-selectinhez hasonló módon kerül a felszíni sejtmembránra. Valószínűleg a sejtfelszíni megjelenése csak a lizoszómamembrán-sejtmembrán egyesülésének a velejárója.

### *3. A thrombocyta aggregációgátlás története, stent trombólzis*

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 vérzések szövődvények voltak. Akut stent trombólzistról akkor beszélünk, ha a beültetett implantátum 24 órán belül elzáródik, általában a stent nem optimális implantációjának következtében, a szubakut stent trombólzis 24 óra és 1 hónap között szokott bekövetkezni, melynek hátterében általában a vérlemezke aggregációgátlás elégtelen szintje szokott állni. Az első, öntáguló stenteknél 24-25% volt a korai stent trombólzis aránya, ekkor nagy dózisú aspirin és frakcionálatlan heparin terápiát alkalmaztak. A korai 90-es években agresszív antitrombólitikus terápiát vezettek be, mely aspirin, heparin, dextrán és dipiridamol, majd később ehhez még warfarin adásából állt. Ekkor a stent trombólzis aránya 3,4-5,4 %-ra csökkent, de vérzések komplikációk gyakorisága elfogadhatatlanul megnőtt: 5-15 %-ra. 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 jelentősen csökkentette elsősorban az akut stent trombólzisok valószínűségét. 1995-96-ban a TASTE és a French regiszter, az ISAR, FANTASTIC és STARS vizsgálatok alapján kiderült, hogy az aspirin+ticlopidin kombináció drasztikusan csökkenti a stent trombólzis esélyét, mely így 0,4-2,8 %-ra csökkent, ugyanakkor a vérzések komplikációk is minimalizálódtak 0,5 % körülre. A 2001-ben megjelent CLASSICS 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, gyorsabb a hatás kialakulása. A 2003-ban publikált CREDO vizsgálat jelezte, hogy a clopidogrel telítést (300 mg) 3-6 órával a beavatkozás előtt érdemes elvégezni, mivel közel szignifikáns mértékben csökkenti a szubakut stent trombólzis előfordulását a nem telítéshez képest. A stent thrombosis gyakorisága több vizsgálat szerint 1,3-6,47 % között változik.

#### *4. Az ASA és a clopidogrel hatásmechanizmusa*

ASA: az aspirin hatóanyaga, az acetilszalicilsav 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 (PGG<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub>) keletkeznek. A PGH<sub>2</sub> a tromboxánszintetáz hatására alakul át az igen erős aggregációinduktor és vazokonstriktor tromboxán A<sub>2</sub>-vé (TX A<sub>2</sub>). Az ASA gyorsan felszívódik, 15-20 perc alatt eléri a plazmaszint maximumát, de a vérlemezke gátló hatása a thrombocytá egész élettartalmára érvényesül, ami kb. 10 nap.

Clopidogrel: a thienopyridin-származék clopidogrel gyorsan felszívódik az emésztőtraktusból, majd a máj cytochrome P450 (CYP) 3A4 enzimje hatására aktív metabolittá alakul. Az aggregáció gátló hatása a kezdő dózistól függően 4-7 nap (75 mg) illetve 3-24 óra (300-600 mg) alatt alakul ki. A gyógyszer a vérlemezkék sejtmembránjában elhelyezkedő egyik ADP-receptort, a P2Y<sub>12</sub> altípust irreverzibilisen gátolja. A vérlemezke felszínén kb. 800-1000 db ADP-receptor van. A purinerg P1-receptorok agonistája az adenzin, a P2 receptoroké az ATP és ADP. A P2Y receptorcsalád a G<sub>i</sub>-fehérjén keresztül fejti ki intracellulárisan a hatását, a P2Y<sub>12</sub> altípus nevezetesen az adenyl-cikláz enzimet gátolja, mely az ATP-t cAMP-vé alakítja és ezen intracelluláris signalling vezet Ca<sup>++</sup>-felszabaduláshoz, citoskeleton változáshoz, GPIIb/IIIa-expresszióhoz és a release reakcióhoz. Ezen kívül a G<sub>i</sub>-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.

#### *5. ASA és clopidogrel non-reszponzió és mérése, aktuális ajánlások*

A stent thrombózisban kétségtelenül szerepet játszó gyógyszer-rezisztencia kiterjedt kutatások tárgyát képezi. Az ASA rezisztencia előfordulása 24%, a clopidogrel rezisztencia gyakorisága 21% körüli. A non-reszponzió definíciója sem egyértelmű, mivel jelenthet klinikai hatástalanságot, a szokásos gyógyszeradag mellett is bekövetkező váratlan thrombotikus eseményt, illetve valamely laboratóriumi teszt eredményét. 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

vérlemezek VASP (vazodilatátor-stimulálta foszfoprotein) foszforilációját, mely a GPIIb/IIIa receptor fibrinogénkötésének fokával mutat szoros korrelációt. Laboratóriumi non-reszponziót a betegek 25-54%-a mutat. Ezen betegek 8 %-nál komplett non-reszponziót lehet mérni, mely a dózis emelésével sem törhető át.

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.

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 trombótikus szövödmények által, mivel a jelenleg elterjedt thrombocyta aggregáció gátló kombináció egyik tagja sem fejt ki a megfelelő hatást.

Az aktuális nemzetközi ajánlások szerint az elektív, nem sürgős koszorúsér stentelés előtt minimum 2-3 órával 300-500 mg ASA-t kell a betegnek per os adni. Clopidogrelből 300 mg-ot kell adni minimum 6 órával a beavatkozás előtt, ha ez nem lehetséges, 600 mg a telítő adag. A 300 mg-nál magasabb telítő adagok alkalmazásának klinikai előnyei nem teljesen egyértelműek, a napjainkban zajló CURRENT-OASIS-7 vizsgálatról várják a kérdés egyértelmű tisztázását. A jelenleg elterjedt 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 szövödmények esélye jelentősen megnő, 3. a gyógyszer ára is magas. A clopidogrel hatás alatt végzett szív-műtét 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 esélye jelentősen magasabb a műtét előtt clopidogrel kezelésben részesülő betegek között. A sürgős műtét lehetőségét mindig magában hordozó koronária intervenciók esetében ennek reális veszélye 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 szövödmények, 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 beválasztási kritériumoknak megfelelő, a vizsgálatba beleegyező, fémstentet kapott beteg prospektív módon bekerült a betegek adatait tartalmazó Clopidogrel Regiszterbe. Valamennyi betegadat egy, a beválasztást 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 beválasztott, 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  $\leq 80$  U/L, a CK-MB normálértékeként a  $\leq 10$  U/L egységet vettük.

### *Beválasztási kritériumok*

1. stabil angina pectorisban (SA), instabil angina pectorisban (UA) vagy nem ST-elevációs miokardiális infarktusból (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 leghelyesebb, a valós körülményeket reprezentáló beteganyagot kívántuk a regiszterbe beválasztani, bekerültek betegek krónikus teljes coronaria elzáródással (CTO), részlegesen csökkent coronaria áramlással (TIMI áramlás < 3), többér betegséggel, bifurkációs lézióval, bal főtrzs szűkülettel vagy korábbi bypass műtéten átesettek graft stenosisal.

### *Kizárási kritériumok*

1. folyamatos előzetes clopidogrel kezelés stent trombólzis magas kockázata vagy már korábban bekövetkezett stent trombólzis 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. antitrombólitikus vagy thrombocyta 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 beválasztási kritériumok alapján beválasztásra 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 intervenció 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, oldalg 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 beválasztott 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 vérzésemény, 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 trombotikus eredetű elzáródása

#### Thrombocyta aggregáció vizsgálatok

28 véletlenszerűen kiválasztott betegünk ( „ad hoc” telített betegek n=19, előkezelt betegek n=9) esetében optikai aggregometriát végeztünk. A vizsgálathoz Carat TX (Entec GmbH, Ilmenau, Germany), 4 csatornás, számítógép által vezérelt aggregométert használtunk. A vizsgálathoz 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 köztire 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 vizsgálathoz 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 betegről is történt vérvétel a vizsgálat során.

A vénás vérminta vétele a kubitális vénából 21 gauge vastagságú tüvel 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 Nacitrátot 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 reszuspendáltuk 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 vérlemezékét 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 vérlemezék százalékos arányában fejeztük ki, míg a GPIIb/IIIa receptorszámot a jelölt vérlemezékhez 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  $\chi^2$ -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  $\chi^2$ -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 normáloszlást 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*

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. Ennek oka a két kórkép különböző intervenció előtti gyógyszeres kezelésében rejlik. A clopidogrel előkezelés átlagos ideje  $18 \pm 4$  óra volt.

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.

### *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 revaszkularizáció 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). Az elsődleges végpontesemények leggyakrabban az első néhány napon fordultak elő.

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 összhálaózás és a sürgős revaszkularizáció csak csekély különbséggel volt ritkább az előkezelt betegek között, mint a beavatkozással egyidőben telített betegek esetében. 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 anginás illetve NSTEMI-ben szenvedő beteg. 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.

### *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  $21 \pm 3$  óra volt a stabil anginás betegek közt és  $16 \pm 5$  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 összhálaozás (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 thrombocytá aktivációs markereit vizsgálatuk meg mindkét betegcsoportból. A két csoport demográfiai, gyógyszerelési adatai illetve az intervenció

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. 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.

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. Ezzel szemben az „ad hoc” telített betegek esetében ebben az időpontban szignifikáns mértékben magasabb P-selectin aktivitást lehetett észlelni. 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. 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



csökkenet 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 vérlemezkék felszínén az előkezelt betegcsoportban magasabb volt a kiindulási mérés során, mint az 1. csoportban, de a különbség nem volt szignifikáns mértékű. 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 vérlemezkék áramláscitometriai azonosítására használt GPIIX 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.

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 collagén-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. Egyik marker és a vérlemezkeszám esetében sem mértünk különbséget az ASA rezponder és non-reszponder betegek között.

## **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. A clopidogrel kezelés vonatkozásában a CREDO vizsgálat 2003-ban ismertetett adatai a mérvadók. 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 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 beteganyagban. 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%).

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 implantáción átesett betegek között fokozott vérlemezke aktivitás észlelhető. Más szerzőkhöz hasonlóan, 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 vizsgálatokor 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  $18 \pm 4$  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. E probléma megoldására javasolják a 600 mg telítő adag alkalmazását. In vitro thrombocytá funkció vizsgálatok 600 mg adag alkalmazása után 2 órával közel teljes vérlemezke aggregáció gátlást jeleztek. A 600 mg telítő adag hatékonyabbnak bizonyult az aggregáció gátlásban a 300 mg-os adagnál az instabil angina/NSTEMI betegcsoportban, megnövelte a clopidogrelre megfelelően reagáló betegek arányát és csökkentette a non-reszponderek arányát a PCI –t követően magas vérlemezke reaktivitású betegeknél. Az ARMYDA-2

vizsgálat igazolta a 600 mg telítő adag klinikai előnyét 6 órával a PCI elvégzése előtt a 300 mg-hoz képest. 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, 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 300 mg telítő dózisú clopidogrel adását javasolják legalább 6 órával a stent implantációja előtt stabil anginás betegeknél ( I. osztályú ajánlás, 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. osztályú ajánlás, evidencia szint: C). Regiszterünkben a stentelés előtt 6-24 órával adott clopidogrel telítés szignifikáns mértékben csökkentette az elsődleges kombinált végpont gyakoriságát stabil anginás és instabil anginás/NSTEMI-ben szenvedő betegek között egyaránt. Az előkezelés előnye hangsúlyosabb volt az instabil anginás/NSTEMI betegek esetében, mivel a 300 mg telítő dózis átlagosan  $16 \pm 5$  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 vérzésemes szövődmények árán érhetőek el a kettős thrombocytá aggregáció gátló kezelést kapó betegek körében, legfőképpen a stentelés kapcsán felmerülő GP IIb/IIIa receptorgátló igény és a sürgős szívsebészeti beavatkozás szüksége esetén. Egy vizsgálat ötszörös vérzésemes szövődmény gyakoriságot jelzett azon szívűtéten átesett betegek körében, akik a műtét előtt 5-7 napon belül clopidogrel kezelésben részesültek. 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. Ezzel ellentétben, Cannon és munkatársai csak közepesen megnövekedett vérzési veszélyt észleltek a kettős vérelemzke gátló kezelés alatt álló betegek szívűtétje során, de a korai graft elzáródásra és a perioperatív stroke előfordulására kedvező hatást tapasztaltak. 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 trombólízis hajlamú betegek (pl. stroke vagy diabetes mellitusban szenvedők) esetében jelentősen magasabb indirekt vérlemezke aktivációs marker szintet lehet mérni, pl. a monocyta szöveti faktor expresszió és monocyta-vérlemezke heterotóp aggregátum képződést vizsgálva.

Aktivációs marker vizsgálataink során a stent implantáción átesett betegek direkt thrombocyta 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 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 thrombocyta aggregáció gátló hatásának maximumát.

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. 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. 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.

A clopidogrel előkezelés haszna nem teljesen egyértelmű. Egyes vizsgálatok nem tudták kimutatni a clopidogrel előkezelés előnyét 1 és 6 hónap elteltével stabil anginás betegeknél a nagy kardiális események kivédésében illetve nem észleltek összefüggést a PCI utáni mionekrózis és a vérlemezkék aggregáció gátlásának mértéke között.

Élettani körülmények között a vérlemezkék 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 thrombocyta 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. A p-selectin (CD62) és a lizoszóma asszociálta membrán protein-3 (CD63) az  $\alpha$ -granulumokból és a lizoszómákból szabadul fel az aktiváció során. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a CD62 sejtfelszíni expressziója jelentősen megnő az intrakoronáriás stent implantációját követően az  $\alpha$ -granulumok fokozott szekréciója és biológiailag aktív anyagok felszabadulása miatt, mely végső soron beindíthatja a stent trombózisát. Két in vitro vizsgálat eredményei szerint a CD62 és CD63 antigének sejtfelszíni expressziója a stenttel való érintkezés után 2 perccel már megemelkedik és a következő 10 percben az aktiváció szintje lassan tovább emelkedik. Vizsgálataink azt igazolták, hogy a p-selectin és a LAMP-3 expressziója 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 betegeknél, de 1 óra elteltével a két csoport antigén expressziója 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 sejt felszíni 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 sejt felszíni expresszióját vizsgálva, valószínűleg a magas nyugalmi expressziós szint miatt. Néhány vizsgálat hasonló eredményeket jelzett, míg néhány változó mértékű csökkenést mutatott a GPIIb/IIIa receptor expresszióban a kombinált aspirin és ADP receptor blokkoló kezelés következtében. A korábbi vizsgálatok többségében, melyek nem használtak ADP receptor blokkolót, emelkedett vagy állandó magas expressziót észleltek a különböző vérlemezke aktivációs paraméterekben a stentelés során.

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 vérárvadási rendszer gátláshoz. 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. 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 sejt felszíni 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.

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 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 érzékenységét 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  $\alpha$ -granulumok és a



lizoszómák membránjának és a felszíni sejtmembrán egyesülésének a gátlását jelenti, mely indirekt módon jelzi a vérlemezkék deaktivációját. Az intracelluláris tároló granulumok kiürülésének a csökkenése a tárolt, aktivációt ( vérlemezkék 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 érzékenységét 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.

## **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, Koszegi 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 thrombocytá-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. Supplementum 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. Házi orvos 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 szivbetegségben. 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. Koszegi Z, Kolozsvari R, Varga J, Galuska L, **Szúk T**, Csapo K, Fulop T, Hegedus I, Apro 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. **Szúk T.**, Kőszegi Zs., Bajnok L., L. Balkay: <sup>18</sup>FDG-PET characteristics of different types of left ventricular aneurysm. Journal of Nuclear Cardiology 1997/ 4: S88. (abstract) (IF: 2.44)

2. Kőszegi Zs., **Szúk 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., **Szúk T.**, Voith L., Hegedús 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., **Szúk 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. **Szúk 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. **Szúk 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-<sup>99m</sup>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 szivizomruptúrák 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 <sup>18</sup> 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 posztinfarktusos 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 myocardialis 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. Bednársky 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., Bednársky 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 perfúziózávarral. 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 <sup>99m</sup>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 szív ciklus alatti „csuklómozgásának” szerepe a jobb koronária angioplasztikáját követő restenózis 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 szívinfarktusbán. 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.: Intracoronaáriás nyomásméréssel vezérelt percután 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)