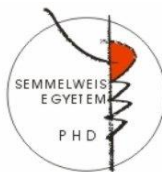


A trombocita gátló kezelés monitorozása és optimalizálása perkután koronária intervencióval kezelt betegekben

Doktori tézisek

Dr. Leé Sarolta

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Kiss Róbert Gábor, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Skopál Judit, Ph.D.

Dr. Járai Zoltán, Ph.D., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Kolev Kraszimir,
egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Andrassy Péter, Ph.D.

osztályvezető főorvos

Dr. Gellér László, Ph.D.,

egyetemi docens

Budapest
2016

1. BEVEZETÉS

Az elmúlt néhány évtizedben a perkután koronária intervenció (PCI) kulcsfontosságú terápiás eszközzé vált a kardiovaszkuláris megbetegedések kezelésében. A beavatkozás széleskörű elterjedését számos technikai és farmakológiai fejlesztés tette lehetővé, mint pl. a COX₁ enzim gátló aszpirinből és a P2Y₁₂ receptor antagonistá clopidogrelből álló kettős tromboticagátló terápia bevezetése, mely kulcsfontosságúnak bizonyult a kedvezőtlen trombotikus események megelőzésében. Ma már ismert, hogy a különböző laboratóriumi módszerekkel mért, terápia melletti magas tromboticita reaktivitás a PCI-t követően a trombotikus események független prediktora. Az utóbbi években pedig egyre inkább előtérbe került az alacsony tromboticita reaktivitás és a vérzéses események összefüggésének felismerése. Azonban a különböző tesztek prediktív értéke az iszkémiás illetve a vérzéses eseményeket illetően meglehetősen nagy szórást mutatnak. A clopidogrel kezelés hatékonysága tromboticita funkciós tesztek alapján igen variábilisnak bizonyult, ezért új, hatékonyabb tromboticagátló szerek (prasugrel, ticagrelor és cangrelor) jelentek meg a terápiás arzenálban. Mindemellett a tromboticita funkciós tesztek és az egyénre szabott tromboticagátló terápia klinikai kardiológiai gyakorlatban való felhasználása igen intenzíven kutatott területté vált. A főként alacsony-közepes rizikójú, perkután koronária intervencióval kezelt betegeken végzett nagy kontrollált, randomizált vizsgálatok egyelőre nem igazolták az ellenőrzött és adjusztált tromboticagátló terápia egyértelmű előnyeit. Azonban néhány, közelmúltban végzett kisebb vizsgálat felvetette ezen megközelítés klinikai hasznát a magasabb trombotikus rizikójú, akut koronária szindrómás betegeknél.

2. CÉLKITŰZÉS

Munkánk során a trombocita funkciós tesztek terápia optimalizációjában és rizikó stratifikációjában nyújtott hasznát kívántuk felbecsülni az invazívan kezelt, magas trombotikus rizikójú akut koronária szindrómás betegekben. Első vizsgálatunkban elemeztük a magas trombocita reaktivitás incidenciáját, a terápia intenzifikálás rövid és hosszú távú hatását miokardiális infarktuson átesett, valamint stabil anginás betegekben. Második vizsgálatunkban egy, a klinikumba a közelmúltban bevezetett „point-of-care” módszerrel mért clopidogrel melletti magas trombocita reaktivitás prediktorait kívántuk azonosítani perkután koronária intervencióval kezelt akut koronária szindrómás betegekben.

Vizsgálataink részletes célkitűzései az alábbiak voltak:

1. A miokardiális infarktusos és a stabil anginás betegek trombocitafunkciós értékeinek felmérése fénytranszmissziós (Born) aggregometria segítségével és a magas trombocita reaktivitás előfordulási arányának meghatározása az egyes csoportokban.
2. A Born aggregometriával mérhető trombocita reaktivitást befolyásoló klinikai és demográfiai tényezők azonosítása.
3. A trombocitagátló terápia optimalizálása a magas trombocita reaktivitású infarktusos és stabil anginás betegekben a laboratóriumi teszttel igazolt hatékony trombocita gátlás eléréséig.

4. Ismételt trombocitafunkciós mérések segítségével az egyénre szabott terápia hatékonyságának hosszú távú utánkövetése infarktuszos és stabil anginás betegekben, valamint a klinikai események gyakoriságának felmérése a betegpopulációkban.

5. Az impedancia aggregometriával mért magas trombocita reaktivitás prediktorainak azonosítása a nagy trombotikus rizikójú, akut koronária szindrómás beteg csoportban.

6. Egy magas trombocita reaktivitás rizikóbecslő modell kifejlesztése és rizikó stratifikáció elvégzése akut koronária szindrómás betegekben.

3. MÓDSZEREK

A fenti kérdések megválaszolásához két prospektív vizsgálatot végeztünk különböző beteg kohorszokban.

3.1. A trombocita funkció monitorozása és a trombocitagátló terápia optimalizálása miokardiális infarktuszos és stabil anginás betegekben

3.1.1. Betegpopuláció és a vizsgálat felépítése

Vizsgálatunkba 200 beteget vontunk be: 133 miokardiális infarktus, ill. 67 stabil koszorúér betegség miatt perkután koronária intervenció ill. stent beültetésen átesett beteget.

Minden infarktuszos, ill. clopidogrelt korábban nem szedő stabil anginás beteg 600 mg clopidogrel telítő dózis kezelésben részesült. Az infarktus csoportban a betegek ezt követően napi 75, ill. 150 mg clopidogrelt kaptak a kezelőorvos döntésének megfelelően. Az emelt dózisú clopidogrel kezelést a PCI-t követő első hónapban alkalmaztuk, ezt követően a betegek 75 mg fenntartó dózist

kaptak a vizsgálat további részében. A stabil anginás betegekben 75 mg fenntartó dózist alkalmaztunk. Emellett minden beteg ≥ 100 mg aszpirint kapott naponta. A betegekben 6 és 12 hónap múlva kontroll trombocitafunkciós méréseket végeztünk, valamint a klinikailag releváns eseményeiket rögzítettük.

3.1.2. Aggregometriás mérések

A trombocitafunkciós méréseket fénytranszmissziós (Born) aggregometriával végeztük (Carat TX4, Budapest, Magyarország) a PCI-t követően 72 órával az infarktusz csoportban, ill. a PCI-t követően 24 órával a stabil anginás csoportban. Agonistaként 10 μ M adrenalin (EPI), 1 μ g/ml kollagént (KOLL) és 0,5 μ g/ml arachidonsavat (AA) használtunk az általános trombocita reaktivitás felmérésére és 1,25 μ M; 5 μ M; ill. 10 μ M adenzin-difoszfátot (ADP) a clopidogrel hatás detektálására. A kontroll aggregometriás méréseket a kezelés módosítása után 5 nappal végeztük.

3.2. A terápia melletti magas trombocita reaktivitás meghatározó tényezői akut koronária szindrómás betegekben

3.2.1. Betegpopuláció és a vizsgálat felépítése

Ebbe a vizsgálatba 463 konsekutív, akut koronária szindrómás beteget vontunk be (334 ST elevációs miokardiális infarktuszban (STEMI), 110 nem-ST elevációs miokardiális infarktuszban szenvedő (NSTEMI) és 19 instabil anginás beteget). A betegek 95,9%-a percután koronária intervención esett át, 93,9%-ukban stent beültetés történt. Minden beteg egyszeri, 600 mg clopidogrel telítő kezelésben és az aktuális irányelveknek megfelelő dóziszú acetyl-szalicilsav kezelésben részesült az angiográfiát/PCI-t megelőzően.

A glycoprotein IIb/IIIa receptor (GPIIb/IIIa) blokkoló eptifibatid kezelés szükségességéről az operatőr döntött. A

betegek mind a diagnosztikához, mind a perkután koronária intervencióhoz Na-Heparint kezelésben részesültek.

3.2.2. Trombocita funkciók mérések

A trombocita reaktivitást teljes vérben mértük, impedancia aggregométer segítségével (Multiplate analyzer, Roche, Basel, Switzerland, agonistaként 6.4 μ M végkoncentrációjú ADP-t használtunk) 600 mg clopidogrel telítést követően 12-36 órával. Amennyiben a PCI alatt GPIIb/IIIa inhibitor eptifibatide-ot is használtunk, a gyógyszer farmakológiai tulajdonságaira való tekintettel a trombocita funkciók mérés idejét eltoltuk, 24 órás kiürülési időt biztosítva. A clopidogrel melletti magas trombocita reaktivitás (MTR) definiálásához az expert panel javaslata alapján az ADP teszt >46 U cut-off értéket használtuk. Ez alatt az érték alatt a trombocita gátlást hatékonyan véleményeztük (nem MTR). A trombocita funkciók mérések mellett számos egyéb labor paramétert elemeztünk (teljes vércép, vércukor, magas szenzitivitású C reaktív protein és troponin I).

3.3. Vizsgálatainkban használt statisztikai módszerek

A kategórikus változókat a Fisher féle egzakt próba (2x2 kontingencia táblázat), az unordered chi-négyzet teszt (2xk kontingencia táblázat) ill., lineáris trend elemzése céljából a Cochran-Armitage teszt segítségével vizsgáltuk. A folytonos változók eloszlását a Shapiro-Wilks W ill. a D'Agostino-Pearson tesztekkel vizsgáltuk. Mivel a vizsgált paraméterek egyike sem mutatott normál eloszlást, az egyes csoportok eredményeinek összehasonlítását a Mann-Whitney teszttel végeztük. A különböző időpontokban mért eredményeket Wilcoxon signed-rank vagy repeated measures ANOVA teszttel hasonlítottuk össze. A demográfiai különbségek kiküszöbölésére ANCOVA elemzést használtunk.

A rizikóbecslő modell építéséhez logisztikus regressziós analízist alkalmaztunk. A magas trombocita reaktivitással

ismerten összefüggő klinikai paramétereket, valamint azon paramétereket, melyek p értéke az egyváltozós logisztikus regresszió alapján 0.2 alatt volt beletettük egy backward többváltozós logisztikus regressziós modellbe. Ebből a modellből szekvenciálisan eltávolítottuk azokat a változókat, melyek p értéke a valószínűségi hányados teszt alapján 0.1 felett volt. A modell illeszkedésének becslésére a valószínűségi hányados és a Hosmer-Lemeshow tesztet használtuk, a prediktív erőt pedig a receiver operating characteristic (ROC) görbe analízis segítségével jellemeztük. Mivel egy rizikóbecslő modell teljesítménye a derivációs populációban általában túlbecsüli a modell valódi teljesítményét, az optimizmus megbecslésére belső validációt végeztünk 10 000 bootstrap mintán. Az alacsony, közepes és magas HPR rizikó osztályok kialakítását a számított valószínűség kumulatív frekvencia eloszlásának, szenzitivitásának és specificitásának analízise alapján végeztük. Minden rizikóosztályhoz intervallum valószínűségi hányadosokat számítottunk.

A tesztekben a 0.05 alatti two-tailed p értéket tekintettük szignifikánsnak. A statisztikai elemzésekhez a MedCalc 15.2 szoftvert használtuk (MedCalc Software, Ostend, Belgium), a belső validáció kivételével, melyet az R 3.1.2. verziójával végeztünk (R Foundation for Statistical Computing, Bécs, Ausztria, elérhetőség <http://www.R-project.org>) az 'rms' csomag 4.2-1 használatával (szerző Frank E Harrell Jr, elérhetőség <http://biostat.mc.vanderbilt.edu/rms>).

4. EREDMÉNYEK

4.1. A trombocita gátló terápia monitorozása és optimalizálása miokardiális infarktusos és stabil anginás betegekben

Első prospektív vizsgálatunkba 133 miokardiális infarktusban (MI) szenvedő és 67 stabil anginás (SA) beteget vontunk be, akik perkután koronária intervención és stent beültetésen estek át.

4.1.1. Bevonáskori alap trombocita aggregációs értékek a MI és SA betegekben

A 75 mg clopidogrelt szedő infarktusos betegek alap aggregációs értékei minden agonista vonatkozásában magasabbak voltak a stabil anginás betegekhez képest (COLL $p=0.7$, 1.25ADP $p<0.001$, 5ADP $p=0.02$, 10ADP $p<0.01$, EPI $p<0.01$, AA $p=0.01$). A demográfiai eltérésekre irányuló adjusztálást követően ez a különbség továbbra is szignifikáns maradt valamennyi alkalmazott ADP koncentráció esetén (1.25ADP: $p=0.005$; 5ADP: $p=0.046$; 10ADP: $p=0.023$).

Érdekes módon, az infarktus csoportban az emelt dózisu clopidogrelt szedő betegek aggregációs értékei csupán tendenciájukban voltak alacsonyabbak a 75 mg clopidogrelt szedő betegekéhez képest és a demográfiai különbségekre történt adjusztálást követően még ez a tendencia is eltűnt, a két csoport aggregációs értékei lényegében nem különböztek.

4.1.2. A Born aggregometriával detektált clopidogrel melletti magas trombocita reaktivitás definíciója és gyakorisága MI és SA betegekben

Az 5 μM ADP-vel indukált maximális aggregációt (AGGRmax 5ADP) tekintettük relevánsnak a clopidogrel

terápia hatékonyságának megítélése szempontjából, az AGGRmax 5ADP>50% cut-off értéket használva. Ezen érték felett clopidogrel melletti magas trombocita reaktivitást (MTR), ezen érték alatt pedig clopidogrel melletti nem magas reaktivitást (nem MTR) állapítottunk meg, függetlenül az alkalmazott clopidogrel fenntartó kezelés dózisától.

A MTR betegek száma tendenciájában magasabb volt az MI csoportban, mint az SA csoportban (MI: 19.5% vs. SA: 11.9%; $p=0.232$). Hasonlóan az alap aggregációs értékekhez, a MTR betegek aránya az infarktus csoporton belül tendenciájában magasabb volt a 75 mg clopidogrelt szedő betegek között, mint a 150 mg-ot szedők között (26.8% vs. 16.3%, $p=0.164$).

4.1.3. A clopidogrel pseudo non-reszponzió és valódi non-reszponzió definíciója, aránya és kezelése

A MTR betegekben a trombocita gátló terápiát az alábbiak szerint adjusztáltuk: 75 mg clopidogrel esetén a dózist duplájára emeltük. Azon MTR betegekben, akik eleve 150 mg clopidogrelt szedtek 2x250 mg ticlopidint vezetünk be, mivel vizsgálatunk idején még sem a prasugrel, sem a ticagrelor nem volt elérhető (a ticagrelor még jelenleg sincs kereskedelmi forgalomban Magyarországon).

Azon betegeket, akiknek 75 mg clopidogrel mellett magas trombocita reaktivitásuk volt, de 150 mg clopidogrel mellett a trombocita reaktivitásuk a cut-off alá csökkent, pseudo non-reszpondereknek (PsNR) neveztük. Ezzel szemben valódi non-reszpondereknek (VNR) definiáltuk azokat, akiknek trombocita reaktivitása 150 mg clopidogrel mellett is cut-off érték felett volt.

A valódi non-reszponderek aránya a MI csoportban szignifikánsan magasabb volt, mint a SA csoportban (MI: 18/133=13.5% vs. SA: 2/67=2.9%; $p=0.023$). A pseudo non-reszponderek aránya szintén magasabb tendenciát mutatott az infarktus csoportban, de a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns (MI: 8/41=19.5% vs. SA: 6/67=8.9%, $p=0.143$).

4.1.4. A trombocita gátló terápia intenzifikálásának eredményei a trombocitafunkciós mérések alapján

A pseudo non-reszponderekben a clopidogrel dózis duplázása minden esetben hatékony trombocita gátlást eredményezett. Másrészt, a ticlopidine terápia bevezetése minden betegben cut-off alatti reaktivitáshoz vezetett az SA csoportban (2/2) és hasonlóképpen az MI betegek döntő többségében (16/18). A terápia módosításon átesett betegek a teljes utánkövetés alatt az intenzifikált terápiában részesültek.

4.1.5. A trombocita funkciós értékek hosszú távú elemése MI és SA betegeken

A MI csoportban a betegek többsége ($n=84$) már standard 75 mg clopidogrel terápiában részesült 6 hónapnál, leszámítva azon betegeket, akik a terápia intenzifikálás következtében 150 mg emelt clopidogrel fenntartó ($n=8$) ill. ticlopidine ($n=10$) kezelésben részesültek. 12 hónapnál 60 beteg volt standard, ill. 5 beteg volt emelt dózisu clopidogrelen, 10 beteg pedig ticlopidine terápiát kapott. Összességében az infarktus csoportban a trombocita aggregációs értékek lényegében változatlanok voltak a 12 hónapos utánkövetés alatt.

A SA csoportban 44 beteg standard, 2 beteg emelt dózisu clopidogrel ill. 2 beteg ticlopidin kezelésben részesült 6 hónapnál. A 12 hónapos kontroll során 38 beteg kapott 75 mg, 1 beteg kapott 150 mg clopidogrelt, míg 1 beteg szedett

ticlopidint. Ebben a csoportban a trombocita reaktivitás enyhe ingadozást mutatott: a 6 hónapos aggregációs értékek a 12 hónapos értékekhez képest szignifikánsan magasabbak voltak (5ADP6hó vs. 5ADP12hó $p=0.005$).

A MI és a SA csoport trombocita funkciók értékei nem különböztek sem 6, sem 12 hónapnál és a 75 mg ill. 150 mg clopidogrelt szedő betegek aggregációs értékeiben sem volt különbség egyik időpontban sem.

4.1.6. Új MTR megjelenése 12 hónapos utánkövetés során a MI és SA csoportokban

Annak ellenére, hogy a vizsgálatunkba bevont 200 betegből 198-nál hatékony trombocita gátlást mértünk bevonáskor az esetleges terápia módosítást követően, 6 hónapnál meglepően nagy arányú újonnan megjelenő MTR-t regisztráltunk mindkét betegcsoportban.

Az infarktus csoportban 12 standard, ill. 2 emelt dózisú clopidogrel terápian lévő betegnél tapasztaltunk újonnan megjelenő MTR-t (13.7%). Érdekes módon a SA csoportban a 6 hónapnál észlelt MTR incidenciája meglepően magas volt: 14 standard, ill. 1 emelt dózisú clopidogrelen lévő betegnél figyeltük meg ezt a jelenséget.

Ezekben a betegekben további terápia módosítást nem végeztünk. Meglepő módon, a 6 hónapnál MTR betegek nagy része 12 hónapnál már normál trombocita funkciók értékeket mutatott (MI csoport: 8 beteg 75 mg és 1 beteg 150 mg clopidogrelen; SA csoport: 11 beteg 75 mg és 1 beteg 150 mg clopidogrelen). Mindezen túl, a betegek egy részében perzisztáló MTR-t figyeltünk meg 6 és 12 hónap között (MI csoport: 4 beteg 75 mg és 1 beteg 150 mg clopidogrelen, SA csoport: 3 beteg 75 mg clopidogrelen).

Az újonnan megjelenő MTR jelensége 12 hónapnál is észlelhető volt 8 standard clopidogrel terápiában részesülő MI betegnél ill. – lényegesen kisebb incidenciával - 1 standard terápián lévő SA betegnél. Azonban nem tapasztaltunk új MTR megjelenést 12 hónapnál az emelt dózisú clopidogrel terápián lévő betegekben.

Érdekes módon, a ticlopidinre átváltott valódi clopidogrel non-reszponder betegeknél a teljes utánkövetési idő alatt hatékony trombocita gátlás volt mérhető.

4.1.7. Klinikai végpontok a 12 hónapos utánkövetés alatt

A 12 hónapos kumulatív esemény ráta 8.3% volt a MI és 1.5% volt a SA csoportban. A 12 hónapos utánkövetési idő alatt sem TIMI major, sem TIMI minor vérzéses esemény nem fordult elő.

4.2. A clopidogrel melletti magas trombocita reaktivitást meghatározó tényezők akut koronária szindrómás betegekben

Második, prospektív kohorsz vizsgálatunkban a betegágy melletti impedancia aggregometriával (Multiplate®-tel) mért clopidogrel melletti magas trombocita reaktivitás prediktorait vizsgáltuk.

4.2.1. A Multiplate-tel mért trombocita aggregációs értékek eloszlása

Az ADP indukálta aggregációs értékek (units, U) aszimmetrikus (balra ferde), unimodális eloszlást mutattak, a medián 29.0 U volt (IQR: 21.0-39.0 U). Az ADP teszt >46 U-os cut-off értéket használva a MTR aránya 74/463=16.0%-nak adódott. A trombocita aggregáció medián értéke 56.5 U (IQR:

50.0-62.0 U) volt a MTR és 27.0 U (IQR: 20.0-34.0 U) volt a nem MTR csoportban.

4.2.2. A MTR-sal összefüggő tényezők, modell építés

A MTR-sal potenciálisan összefüggő klinikai és laboratóriumi paraméterek széles skáláját egyváltozós logisztikus regressziós analízissel vizsgáltuk. Ezen elemzés szerint a következő változók mutattak összefüggést a MTR-sal ($p < 0.2$): a felvételi trombocita szám (G/L-enként, $p = 0.0006$), fehérvérsejt szám (G/L-enként, $p = 0.06$), CRP szint (mg/L-enként, $p = 0.03$), troponin I szint > 50 ng/mL ($p = 0.07$), a női nem ($p = 0.06$) és a nem-dohányzó státusz ($p = 0.07$). Ezeket a faktorokat, valamint azon klinikai tényezőket, melyek összefüggését a MTR-sal korábban már leírták (úm. diabetes mellitus, testtömeg index, és vesefunkció) beletettük egy backward többváltozós logisztikus regressziós modellbe. Elemzésünk alapján a felvételi trombocita szám (G/l-enkénti esélyhányados [OR]: 1.0073, 95% konfidencia intervallum [95% CI]: 1.0035-1.0112, $p = 0.0002$), a felvételi CRP szint (mg/L-enkénti OR, [95% CI]: 1.0077 [1.0016-1.0137], $p = 0.01$) és az aktív dohányzás (OR [95% CI]: 0.51 [0.29-0.89], $p = 0.02$) bizonyult a MTR prediktorának.

A valószínűségi hányados és a Hosmer-Lemeshow tesztek jó modell illeszkedést igazoltak ($p < 0.0001$, ill. $p = 0.4$).

Az ROC görbe analízis mérsékelt prediktív erőt igazolt (görbe alatti terület, AUC=0.665).

4.2.3. Belső validáció

Mivel egy modell teljesítménye a modell építéséhez használt adatokon általában túlbecsült a valódi teljesítményhez képest, belső validációt végeztünk 10 000 bootstrap mintán. A prediktív kapacitást az AUC értékkel, míg a kalibrációt a

kalibrációs görbe meredekségének és ordinátatengely-metszetének segítségével jellemeztük. Mindezen felül a kalibrációt grafikusán is értékeltük egy ún. LOWESS (locally weighted scatterplot smoothing) illesztő szoftvert alkalmazva a jelzett vs. megfigyelt valószínűségek szórásdiagramján. A prediktív erőt illetően az optimizmus értéke 0.013-nak adódott, mely 0.653 optimizmus-korrigált AUC értéket eredményezett. A kalibrációra vonatkozóan pedig, mivel az optimizmus-korrigált ordinátatengely-metszet és meredekség általánosságban pontosnak bizonyult (-0.102 ill. 0.930), a modell rekálibrációjára nem volt szükség.

4.2.4. Rizikó stratifikáció

A számított valószínűség kumulatív frekvencia eloszlásának, szenzitivitásának és specificitásának analízise alapján alacsony, közepes és magas MTR rizikó osztályokat különítettünk el. Ezen osztályozás segítségével az alacsony és magas rizikójú betegek egyértelműen azonosíthatók (a populáció kb. 60%-a). A magas rizikójú betegekben a MTR post-test probabilitása több mint négyszerese volt az alacsony rizikójú betegekének (8.7% vs 35.7%).

A rizikó stratifikációval képzett alacsony (intervallum valószínűségi hányados (ILR): 0.498 95%CI: 0.329-0.754), közepes (ILR: 1.161 95%CI: 0.894-1.508) és magas (ILR: 2.920 95%CI 1.795-4.752) rizikó osztályokban a MTR kockázatának szintje egyértelműen elkülönült, ahogy azt az intervallum valószínűségi hányadosok át nem fedő, 95%-os konfidencia intervallumai mutatták.

Az általunk képzett rizikó osztályok növekedésével párhuzamosan a magas clopidogrel melletti trombocita reaktivitás észlelt gyakorisága is monoton emelkedést mutatott (MTR gyakoriság 8.7% vs. 18.1% vs. 35.7%, Cochran

Armitage teszt, $p < 0.0001$). Ráadásul, a számított és észlelt MTR gyakoriságok között csupán kis eltéréseket tapasztaltunk minden rizikó osztályban.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

5.1. A miokardiális infarktuson átesett betegekben az alkalmazott kettős trombotagató kezelés mellett is magasabb ADP indukálta trombotita reaktivitást találtunk a stabil anginás betegekhez képest, mely az akut csoport magasabb aterotrombotikus rizikóját jelzi.

5.2. A miokardiális infarktus csoportban a trombotita funkció eredmény ismerete nélkül, a klinikai profil alapján szelektált betegekben az emelt dózisú clopidogrel terápia ugyanolyan gátló potenciállal bírt, mint a standard dózisú clopidogrel azon betegekben, ahol a MTR rizikója a klinikai attribútumok ismeretében várhatóan alacsony.

5.3. Az emelt dózisú clopidogrel mellett is MTR betegek (valódi non-reszponderek) aránya az infarktus csoportban szignifikánsan magasabb volt, jelezvén, hogy ezekben a magasabb trombotikus rizikójú betegekben előnyös lehet a prospektív trombotita funkció mérés, különösen annak ismeretében, hogy a MTR jelensége az új trombotagató szerek mellett is megmaradt.

5.4. Terápia intenzifikálással hatékony trombotita gátlást tudtunk elérni az *in vitro* teszt eredményei alapján a betegek döntő többségében. Ez a potens gátló hatás a 12 hónapos utánkövetés során állandónak bizonyult.

5.5. Clopidogrel kezelés mellett a betegek egy részében újonnan megjelenő MTR-t észleltünk függetlenül az alkalmazott clopidogrel dózistól. Ez a fenntartó dózisu clopidogrel kezelés hatékonyságának vulnerábilítására, valamint a terápiahatékonyság ismételt kontrolljának fontosságára hívhatja fel a figyelmet.

5.6. A klinikai és labor paraméterek széles spektrumának összefüggését elemezve a Multiplate-tel mért magas trombocita reaktivitással akut koronária szindrómás betegekben, a magas felvételi trombocita számot és CRP szintet, valamint a nem-dohányzó státuszt azonosítottuk prediktorokként.

5.7. Építettünk egy MTR rizikóbecslő modellt, melynek segítségével a betegeket alacsony, közepes és magas rizikó osztályokba soroltuk. Az MTR rizikó előzetes felmérése egyszerű klinikai/laborparaméterek segítségével a trombocitafunkciós tesztek célzottabb felhasználását tehetné lehetővé annak érdekében, hogy azonosíthassuk a terápia intenzifikálásából leginkább profitáló betegeket.

5.8. A trombocita reaktivásra közelmúltban javasolt reklasszifikáció alapján alacsony, optimális és magas kategóriákat különböztetünk meg. Ezen kategóriák figyelembe vételével a trombocita funkciós tesztek segíthetnek egy olyan terápia ablak azonosításában, melyben az iszkémiás és vérzéses eseményeket tekintve a kettős trombocita gátló kezelésben részesülő betegek nettó klinikai haszna a legnagyobb.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Az értekezéshez közvetlenül kapcsolódó közlemények

Leé S, Vargová K, Hizoh I, Horváth Z, Gulácsi-Bárdos P, Sztupinszki Z, Apró A, Kovács A, Préda I, Tóth-Zsámboki E and others. High on clopidogrel treatment platelet reactivity is frequent in acute and rare in elective stenting and can be functionally overcome by switch of therapy. *Thromb Res* 2014;133(2):257-64. **IF: 2.447**

Lee S, Hizoh I, Kovacs A, Horvath Z, Kiss N, Toth-Zsamboki E, Kiss RG. Predictors of high on-clopidogrel platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome. *Platelets* 2015:1-9. **IF: 2.982**

Leé S, Kiss RG, Noori E, Kiss N. Vérlemezkegátlás a kardiológiában – Új horizontok. *Cardiologia Hungarica* 2011;41:46-52.

Az értekezéshez közvetlenül nem kapcsolódó közlemények

Horvath Z, Csuka D, Vargova K, Kovacs A, Molnar AA, Gulacsi-Bardos P, Lee S, Varga L, Kiss RG, Preda I and others. Elevated C1rC1sC1inh levels independently predict atherosclerotic coronary heart disease. *Mol Immunol* 2012;54(1):8-13. **IF: 3.003**

Homorodi N, Kovacs EG, Lee S, Katona E, Shemirani AH, Haramura G, Balogh L, Bereczky Z, Szoke G, Peterfy H, Kiss RG, Edes I, Muszbek L. The lack of aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *J Transl Med* 2016;14(1):74. **IF: 3.930**

Vargová K, Pállinger É, Horváth Zs, Kovács A, Leé S, Gulácsi-Bárdos P, Falus A, Kiss RG, Préda I. A mikrovezikulumok szerepe cardiovascularis kórképekben. Orvostudományok 2012;2:55-60.