

A post-PCI FFR klinikai alkalmazása

Doktori tézisek

Piróth Zsolt

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Andréka Péter, PhD, c. egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Komócsi András, DSc, egyetemi tanár
Dr. Aradi Dániel, PhD, egyetemi adjunktus

Komplex vizsgabizottság elnöke: Dr. Benyó Zoltán, DSc, egyetemi tanár
Komplex vizsgabizottság tagjai: Dr. Vásárhelyi Barna, DSc, egyetemi tanár
Dr. Folyovich András, PhD, ov. főorvos
Dr. Tulassay Tivadar, DSc, egyetemi tanár

Budapest
2018

Bevezetés

Az utóbbi évek nagy paradigma váltása a myocardialis revascularisatio stratégiájának morfológiai helyett funkcionális alapra kerülése. Bár a coronarographia a koszorúér betegség igazolásának referencia módszere, laza a kapcsolat az angiographia során észlelt betegség súlyossága és a kórkép prognózisa között. A coronaria betegség kórjósolatának egyik legmeghatározóbb eleme az indukálható ischaemia mértéke. Az egyes szűkületek által okozott ischaemia meglétének, vagy kizárásának legpontosabb módja a Fractionalis Flow Reserve (FFR) mérés. A revascularisatio célpontjául szolgáló laesiok kiválasztásában az FFR meghatározás a DEFER, a FAME és a FAME 2 vizsgálat eredményei alapján felülmúlja az angiographiát: pontosabban kijelölhetők azok a szűkületek, amelyek revascularisatioja a beteg számára tüneti és prognosztikai előnnyel jár, megbízhatóan azonosíthatók, amelyek nem igényelnek revascularisatiót, illetve az FFR-re épülő döntési stratégia az angiographiára épülőnél költség-hatékonyabb, nemritkán költség-csökkentő. Az FFR mérés mára egyértelműen nem csak kvalitatív, hanem kvantitatív információt ad. Igazolást nyert, hogy a gyógyszeres kezelés mellett a coronariabetegség funkcionális súlyossága, ill. az azt jellemző FFR szorososan korrelál a prognózissal. Irodalmi adatok alapján a hagyományos fém stentekkel végzett percutan

coronaria interventio (PCI) után mért FFR érték prognosztikai értékkel bír: minél alacsonyabb, annál több a későbbi, nemkívánatos cardiovascularis esemény. Ugyanakkor nem rendelkezünk még bizonyítékkal arra, hogy a PCI után mért FFR prognosztikai értékkel bírna modern, gyógyszer kibocsájtó stentek (DES) alkalmazása esetén is.

Célkitűzés

Jelen vizsgálatban a célunk az volt, hogy a DES implantatio után azonnal elvégzett FFR mérés prognosztikai értékét megállapítsuk a 2-éves, célérrel összefüggő, nemkívánatos események (Vessel-Oriented Composite Endpoint, VOCE) előrejelzésében. Nemkívánatos eseménynek tekintettük a célérrel összefüggő, cardiovascularis halálózást, a célérrel összefüggő, nem procedúra közben kialakuló myocardialis infarctus előfordulását, ill. a céléren történt ismételt revascularisatiót. Emellett meg kívántuk határozni a VOCE előrejelzésében legjobb post-PCI FFR vágóértéket (cut-off).

Módszerek

A jelen vizsgálatba azok a betegek kerültek, akik a FAME vizsgálat FFR-guided PCI karára sorolódtak és a PCI után közvetlenül FFR mérés történt a céléren, ill. akik a FAME 2 vizsgálat PCI karára randomizálódtak és az index PCI után közvetlenül FFR mérés történt a céléren. Mivel mindkét

vizsgálat említett karain a post-PCI FFR mérés csak javasolt, de nem kötelező volt, így az említett két kar nem minden egyénje került be a jelen elemzésbe.

A jelen vizsgálat ér szinten elemzi a post-PCI FFR érték és a 2 éves klinikai kimenetel összefüggését. A FAME és a FAME 2 vizsgálat protokolljának megfelelően a szűkületek fokát (%-os diaméter stenosis) vizuális becslés alapján a következő csoportokba soroltuk: <50%, 50-69%, 70-90%, >90%.

A vizsgálatunk primer végpontja a célérrel összefüggő, nemkívánatos események (VOCE) 2 év alatti előfordulása volt. Ide tartozik a célérrel összefüggő cardiovascularis halálozás, a célérrel összefüggő, spontán (azaz nem periproceduralis) myocardialis infarctus és az ischaemia miatt a céléren elvégzett ismételt (sürgős vagy elektív) revascularisatio. Mind a FAME, mind a FAME 2 vizsgálatban az összes lejelentett nemkívánatos esemény valódiságát egy olyan független Klinikai Eseményvizsgáló Bizottság (CEC) állapította meg, amely nem ismerte a beteg véletlenszerű besorolásának eredményét, azaz azt a tényt, hogy a beteg melyik karra randomizálódott. A CEC által adjudikált események szolgálták a jelen analízis alapját. Az események célérrel összefüggő voltát két kardiológus (Dr. Piróth Zsolt és Dr. Tóth Gayor Gábor) a vizsgálók által a study során küldött jelentő lapok (“narratives”) elemzésével,

egymástól függetlenül megállapították, és konszenzus alapján azokat a célérrel összefüggő, vagy nem összefüggő csoportba sorolták. Fontos megjegyezni, hogy ez a post-PCI érték aktuális ismerete nélkül (azaz a vizsgálat szempontjából “blinded” módon) történt. A halálozást cardiovascularis, vagy nem cardiovascularis kategóriába soroltuk. Minden ismeretlen okú halált cardiovascularisnak tartottunk (“worst case scenario”). Amennyiben a betegnek egynél több vizsgált ere volt, az esetlegesen fellépett cardiovascularis halálozást minden érrel összefüggőnek számoltunk. Minden olyan spontán myocardialis infarctust, amely több vizsgált érrel bíró egyénben lépett fel, és nem lehetett meghatározni a culprit eret, minden célérrel összefüggőnek kategorizáltunk. Nem számított tehát végpontnak az egyértelműen nem cardiovascularis halálozás, az egyértelműen nem a célérrel összefüggő spontán myocardialis infarctus és a periproceduralis myocardialis infarctus sem.

A folyamatos változókat átlag \pm standard deviatio (SD) vagy medián és interquartilis (25. és 75. percentilis közötti) tartomány formájában, a kategorikus változókat számok, ill. százalékok formájában közöljük. Az eloszlás normál voltát D’Agostino K2 teszttel vizsgáltuk. Folyamatos változókat Student t teszttel vagy Mann-Whitney teszttel hasonlítottunk

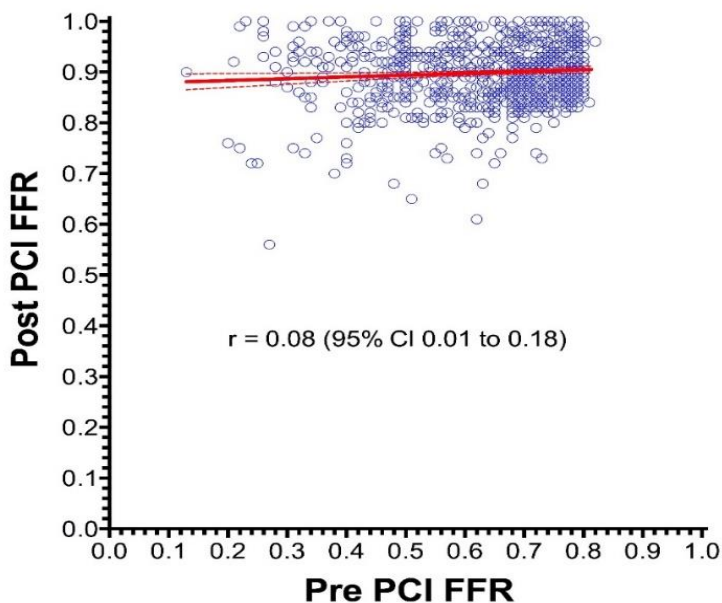
össze. Kategorikus változók összevetésére Pearson χ^2 vagy Fisher exact tesztet alkalmaztunk.

A szenzitivitást, a specificitást és az optimális diagnosztikus cut-off értéket a kiszámított “receiver-operating characteristic” (ROC) görbékből állapítottuk meg. Az eseményig eltelt időt Cox-regressióval határoztuk meg. A PCI előtti (baseline) FFR további, a referencia modell (post-PCI FFR) által elért prediktív képességén túli prediktív erejét logisztikus modellre épülő “integrated discrimination improvement index”-szel határoztuk meg. A VOCE 2 év alatti előfordulását Kaplan-Meier görbével ábrázoltuk. Mindenhol kétoldalas p értékeket közöltünk, és statisztikailag szignifikánsnak a 0.05 alatti p értékeket tekintettük. A statisztikai számításokra Prism GraphPad 5.0 (GraphPad Software, Inc, CA), SPSS 20.0 (IBM, Inc, New York) és Strata 14.0 (Strata Corp, College Station, TX, USA) programokat használtunk.

Eredmények

A FAME vizsgálat 509, FFR-guided karára sorolt betege közül 352-nél (69.2%) történt a PCI után közvetlenül FFR mérés a céléren. A FAME 2 vizsgálat 447 PCI karára randomizált betege közül 287-nél (64.2%) történt post-PCI FFR meghatározás. Így ez a 639 beteg képezi a jelen vizsgálat teljes populációját. Ezen 639 betegben 838 éren történt post-PCI FFR

mérés eredményét értékeltük a jelen vizsgálatban. A 838 érből 433 (51.7%) a bal elülső leszálló ág (LAD), 217 (25.9%) a jobb coronaria (RCA) és 188 (22.4%) a körbefutó ág (Cx) volt. A PCI előtti (baseline) FFR mediánja 0.68 (0.54-0.74) volt: a LAD-ban 0.69 (0.58-0.75), a Cx-ben 0.66 (0.50-0.74), az RCA-ban 0.64 (0.50-0.74). A post-PCI FFR értéke mediánja 0.90-nek (0.86-0.94) adódott. Fontos, hogy nem volt összefüggés a PCI előtt mért (baseline) és az utána mért (post-PCI) FFR érték között. Ezt mutatja az 1. ábra.



1. ábra A PCI előtt és után mért FFR értékek összefüggése

Többváltozós regressziós analízissel a férfi nem, a diabetes mellitus és a LAD, mint célér bizonyult az alacsonyabb post-PCI FFR érték prediktorának. Az adott célérbe implantált egynél több stent nem ért el, csak megközelítette a statisztikai szignifikanciát az alacsonyabb post-PCI FFR érték előrejelzésében. A PCI előtt észlelt nagyobb fokú átmérő %-os szűkület és a magasabb baseline FFR érték a magasabb post-PCI FFR prediktorainak bizonyultak. A PCI előtti (baseline) FFR-értékkal kiegészített (post-PCI FFR + baseline FFR) modell és a referencia (csak post-PCI FFR) modell prediktív értéke között csak kis különbség mutatkozott (integrated discrimination improvement=0.00565; z=2.53; p=0.012).

A betegek 93.8%-ban minden utánkövetéses adatot sikerült beszerezni. Az utánkövetés hossza átlagosan 23.6 ± 2.8 hónapos volt (a cenzorált eseményig eltelt idő 0 és 24 hónap közötti). Mindösszesen 69 esemény jelentkezett 58 kezelt érrel összefüggésben (6.9%).

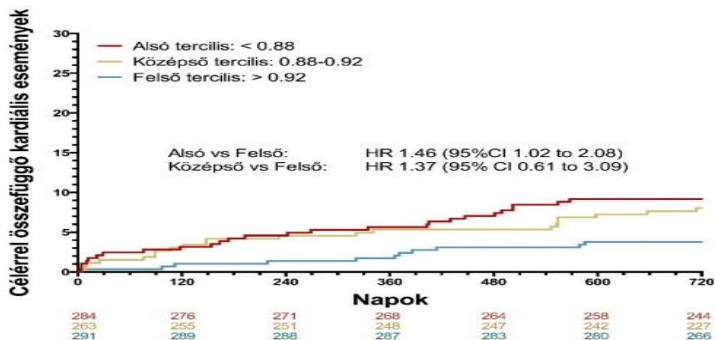
Nem különbözött statisztikailag szignifikánsan a PCI előtti (baseline) FFR érték a VOCE-t mutató és nem mutató erek között (rendre 0.66 (95%-os CI 0.63-0.69) és 0.63 (95%-os CI 0.62-0.64), p=0.207). Ugyanakkor szignifikánsan alacsonyabb post-PCI FFR értékkel bírtak azok az erek, amelyekkel kapcsolatban az utánkövetés 2 éve során VOCE lépett fel, mint

amelyikkel kapcsolatban nem (rendre 0.88 (95%-os CI 0.87-0.90) és 0.90 (95%-os CI 0.89-0.90), $p=0.019$).

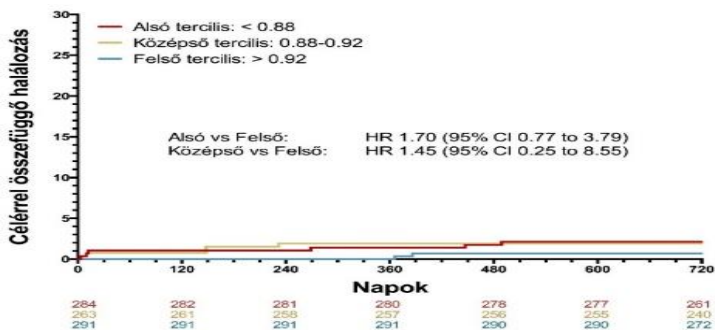
Az ereket a post-PCI FFR értékük alapján tercilisekre osztottuk (alsó tercilis <0.88 , középső $0.88-0.92$, felső >0.92).

A 2 éves VOCE előfordulás gyakorisága szignifikánsan különbözött a tercilisek között: legmagasabb incidenciát az alsó, legalacsonyabb incidenciát a felső tercilisben találtunk (rendre 9.2% vs. 7.9% vs. 3.8%, $p=0.029$). Az alsó és a felső tercilis között szignifikáns különbség mutatkozott a 2 éves VOCE előfordulás gyakorisága vonatkozásában (rendre 9.2% vs. 3.8%, HR 1.46, 95%-os CI 1.02-2.08, $p=0.037$), ill. célér revascularisatio vonatkozásában (rendre 7.0% vs. 2.4%, HR 1.59, 95%-os CI 1.03-2.46, $p=0.037$). A célérrel összefüggő, spontán myocardialis infarctusok, ill. célérrel összefüggő mortalitás vonatkozásában a tercilisek nem különböztek szignifikánsan. A középső és a felső tercilis nem különbözött egymástól szignifikánsan sem VOCE, sem célér revascularisatio, sem célérrel összefüggő, spontán myocardialis infarctus, sem célérrel összefüggő halálozás vonatkozásában (2-5. ábra). Amennyiben a kapott eredményeket nemre, hypertonia, ill. diabetes mellitus fennállására, a célérre, sorozatszűkületre és PCI előtti (kiindulási) átmérő szűkületre korrigáljuk, az alsó és a felső tercilis TVR (target vessel

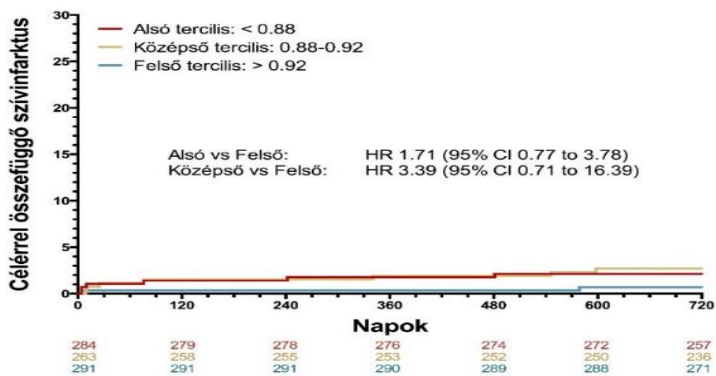
revascularization: célér revascularisatio) tekintetében tendenciózusan eltér, de a különbség nem éri el a statisztikai szignifikanciát (HR 1.55, 95%-os CI 0.97-2.46, p=0.066).



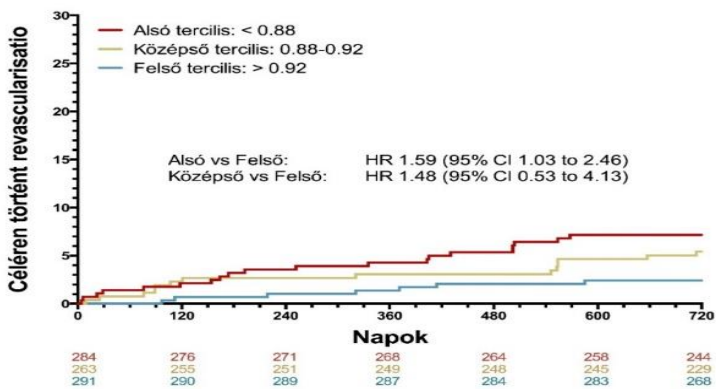
2. ábra A VOCE (célérrel összefüggő (nemkívánatos) kardialis események) előfordulása a különböző tercilisekben



3. ábra A célérrel összefüggő halálozás a különböző tercilisekben

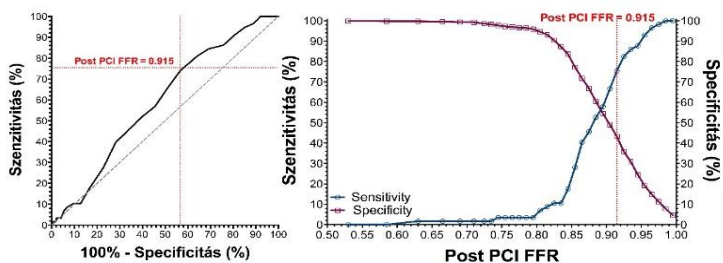


4. ábra A célérel összefüggő spontán myocardialis infarctusok a különböző tercilisekben



5. ábra A céléren elvégzett ismételt revascularisatiók a különböző tercilisekben

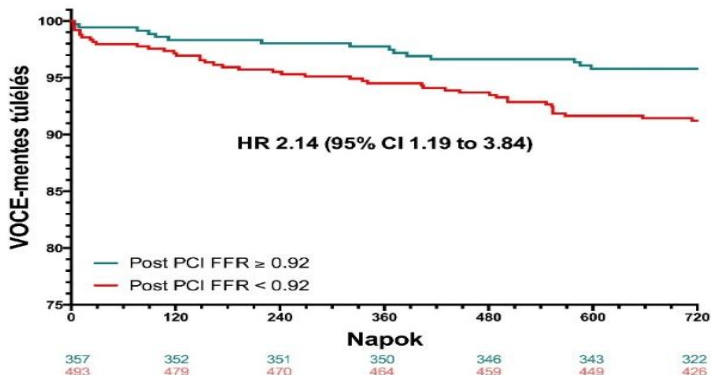
Annak érdekében, hogy meghatározzuk a legjobb post-PCI FFR vágóértéket a 2 éves VOCE előrejelzésére, „receiver-operating characteristic (ROC) curve” analízist végeztünk. Ezt mutatja a 6. ábra.



6. ábra A post-PCI FFR legjobb cut-off értékének meghatározása

Legmagasabb Youden-indexszel a 0.92-es post-PCI FFR érték rendelkezik. Így ha összehasonlítjuk a <0.92 -es post-PCI FFR értékkel rendelkező ereket a ≥ 0.92 -es post-PCI FFR értékkel rendelkező erekkel, szignifikáns különbség észlelhető 2 éves VOCE gyakoriság vonatkozásában (rendre 8.7% vs. 4.2%, HR 2.14, 95%-os CI 1.19-3.84, $p=0.011$), amely különbség szignifikáns marad akkor is, ha az eredményeket korrigáljuk nemre, diabetes mellitusra, célérre, PCI előtti átmérő szűkületre

és első generációs DES használatra (HR 1.87, 95%-os CI 1.01-3.46, $p=0.045$). A 0.92 cut-off alatti és feletti post-PCI FFR értékkel bíró erek 2 éves VOCE-mentes túlélésében észlelt különbséget a 7. ábra mutatja.



7. ábra A 2 éves VOCE-mentes túlélés

A két csoport közötti 2 éves VOCE előfordulásban észlelt szignifikáns különbség döntően a revascularisatio különbségéből adódik, a célérrel összefüggő halálozásban és myocardialis infarctus előfordulásban nem volt a cut-off alatti és feletti csoportok között szignifikáns különbség.

Ugyanakkor alacsony a 0.92-es post-PCI FFR cut-off érték szenzitivitása (75.4%, 95%-os CI 62.2-85.9) és specificitása (43.3%, 95%-os CI 39.8-46.5) egyaránt. Ennek megfelelően

nincs olyan post-PCI FFR érték, amely 1.5-nél nagyobb HR-val járna a 2 éves VOCE előrejelzésében.

Következtetések

A jelen tanulmányban a DES beültetést követően azonnal meghatározott post-PCI FFR értéke és a kezelt érrel összefüggésben kialakuló nemkívánatos klinikai események összefüggését vizsgáltuk. A vizsgálat fő megállapításai az alábbiak:

1. DES implantatio utáni alacsonyabb post-PCI FFR érték esetén nagyobb gyakorisággal jelentkezik az utánkövetés 2 éve során nemkívánatos, a kezelt érrel összefüggő klinikai esemény, mint magasabb elért post-PCI FFR érték mellett. Amennyiben tekintetbe vesszük azokat a klinikai, angiographiás és procedurális jellemzőket, amelyek befolyásolják a post-PCI FFR értéket, azaz statisztikai korrekciót végzünk, a különbség megmarad erős tendenciának. Így a vizsgálat ezen eredménye kiterjeszti az FFR mérés már igazolt prognosztikai értékét a post-PCI mérésekre is – populációs szinten.
2. A férfi nem, a diabetes mellitus fennállása, a laesio LAD-ban való elhelyezkedése az alacsonyabb elért post-PCI FFR érték prediktorai, az egynél több stent alkalmazása statisztikailag közel szignifikáns módon jelzi előre az

alacsonyabb elért post-PCI FFR értéket angiographiásan sikeres percutan revascularisatio után. Ezzel szemben a PCI előtt észlelt nagyobb fokú átmérő %-os szűkület és a magasabb PCI előtt mért FFR érték a magasabb post-PCI FFR prediktorainak bizonyultak.

3. A fentiek ellenére az alacsony HR-k, szenzitivitás és specificitás alapján elmondható, hogy ebben a vizsgálatban nem sikerült egy olyan diszkrét post-PCI FFR vágóérték meghatározása, amely individuális szinten jól előre jelezné, vagy kizárná a 2 éven belüli nemkívánatos klinikai események felléptét. Ennek megfelelően a post-PCI FFR érték nem tűnik jó “surrogate” végpontnak, ill. a PCI optimalizálását segítő eszköznek.

Felmerül a kérdés, hogy a post-PCI FFR optimalizálását (emelését) célzó, további interventio mennyi klinikai haszonnal járna a beteg számára. Nem szabad elfelejteni, hogy a további ballonos utótágítás potenciálisan fokozza az érfal által elszenvedett traumát, a további stent implantatio fokozhatja az in-stent restenosis, ill. potenciálisan stent thrombosis esélyét. Ezt kell a mérleg másik serpenyőjébe tenni, amikor post-PCI FFR optimalizáció céljából elvégzett további PCI klinikai előnyét vizsgáljuk. Ezt a kérdést természetesen csak egy

megfelelő méretű, randomizált klinikai vizsgálat válaszolhatja meg.

Jelen tanulmány limitációja, hogy a post-PCI FFR értéket a vizsgálat során csupán dokumentáltuk (az amúgy angiographiásan sikeresnek tartott intervenció végén). Ugyanakkor a mért post-PCI FFR spektrum megfelel az egyéb publikációkban leírtaknak, így következtetéseink valószínűleg általánosíthatók. Másodszor is a betegek és a kezelő személyzet tudatában volt a post-PCI FFR eredményének. Ugyanakkor a PCI minden esetben angiographiásan sikeres volt, ill. a PCI után mért érték az esetek döntő többségében 0.80 feletti, így ez nem valószínű, hogy a későbbi eseményeket (akár a revascularisatiót) befolyásolhatta. A harmadik korlátja a jelen vizsgálatnak az, hogy bár mind a FAME, mind a FAME 2 vizsgálat javasolta a post-PCI FFR mérést, az mégsem történt meg, csak az esetek kb. kétharmadában. Negyedszer, nem vizsgáltuk a gyógyszeres kezelés hatását és a betegek gyógyszeres compliance-jét, ugyanakkor mindkét vizsgálat a hatályos szakmai irányelvek szerinti optimális gyógyszeres kezelést írta elő és a FAME 2 vizsgálat beszámolt a két kar gyógyszeres kezeléséről. Ötödször, mivel a “pullback recording” készítése nem volt egyik vizsgálat protokolljában sem előírva, nem tudjuk, hogy az 1.0-tól eltérő post-PCI FFR

értékek oka reziduális (diffúz vagy fokális) atherosclerosis, tökéletlen stentelés vagy drift. Ugyanakkor a mai általános gyakorlatban sem történik meg a rutinszerű “pullback recording” elkészítése. Hatodszor, a szűkületek angiographiás súlyosságát és a PCI angiographiás sikerességét a FAME és FAME 2 vizsgálok vizuális becslése (“eyeballing”) alapján határoztuk meg, a vizsgálatokban nem volt központi, független, un. “core-lab” elemzés. Ugyanakkor ez is a napi gyakorlatot tükrözi. Végül felmerülhet a gyanú, hogy a különbségekért főleg az felelős, hogy a FAME vizsgálatban ma már nem használt, első generációs DES-ek kerültek alkalmazásra, míg a FAME 2 vizsgálatban döntően modern, második generációs DES-ek; ugyanakkor szignifikánsan több első generációs DES került olyan erekbe, amelyek post-PCI FFR értéke magas (min. 0.92 volt), mint az alacsonyabb (<0.92) post-PCI FFR értékkel jellemezhető erekbe.

Összefoglalva, sikerült igazolnunk a DES beültetés utáni post-PCI FFR mérés prognosztikai értékét populációs szinten, azonban az egyéni döntéshozatalban való alkalmazhatósága kérdéses.

Saját publikációk jegyzéke

1. **Piroth Z***, Toth GG*, Tonino PAL, Barbato E, Aghlmandi S, Curzen* N, Rioufol G, Pijls NHJ, Fearon WF, Jüni P, De Bruyne B. (2017) Prognostic Value of Fractional Flow Reserve Measured Immediately After Drug-Eluting Stent Implantation. *Circ Cardiovasc Interv*, 10: e005233. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.005233.

IF: 6,598

2. **Piroth Z**, Ferenci T, Fontos G, Szonyi T, Nemeth J, Szoke S, Chaurasia AK, Andreka P. (2016) Five-year outcome of consecutive unprotected left main percutaneous coronary interventions. *Acta Cardiol*, 71: 654-662.

IF: 0,808

3. **Piróth Z.** (2014) Percutan coronariaintervenció stabil coronariabetegségben. *Orv. Hetil*, 159: 1952-1959.
4. **Piróth Z.** (2015) A fractionalis flow reserve – múlt, jelen, jövő. *Minimal Invasive Therapy*, May: 31-35.
5. **Piroth Z.** (2018) FFR in everyday use: the case of left ventricular dysfunction. *J Card Disord Therapy*, 1: 102.
6. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, **Piroth Z**, Jagic N, Möbius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engstrøm T, Oldroyd KG,

* megosztott első szerzők

Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Jüni P, Fearon WF; FAME 2 Trial Investigators. (2012) Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*, 367: 991-1001.

IF: 51,658

7. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, Barbato E, Tonino P, **Piroth Z**, Jagic N, Mobius-Winckler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engström T, Oldroyd K, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Limacher A, Nüesch E, Jüni P; FAME 2 Trial Investigators. (2014) Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 371: 1208-1217.

IF: 55,873

8. Barbato E, Toth GG, Johnson NP, Pijls NHJ, Fearon WF, Tonino PA, Curzen N, **Piroth Z**, Rioufol G, Jüni P, De Bruyne B. (2016) A Prospective Natural History Study of Coronary Atherosclerosis Using Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol*, 68: 2247-2255.

IF: 19,896

9. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, **Piroth Z**, Horak D, Wlodarczak A, Ong PJ, Hambrecht R, Angerås O, Richardt

G, Omerovic E; Compare-Acute Investigators. (2017) Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. N Engl J Med, 376: 1234-1244.
IF: 72,406

10. Rimac G, Fearon WF, De Bruyne B, Ikeno F, Matsuo H, **Piróth Z**, Costerousse O, Bertrand OF. (2017) Clinical value of post-percutaneous coronary intervention fractional flow reserve value: A systematic review and meta-analysis. Am Heart J, 183: 1-9.
IF: 4,436

Disszertációtól független közlemények

1. **Piróth Z**. (2015) Akut mellkasi fájdalom. Medicina Thoracalis, 68: 185-192.
2. **Piróth Z**. (2014) Az akut koronária szindróma diagnosztikája. Metabolizmus, 12: G5-7.
3. Kovács LG, Nyolczas N, Habon T, Sepp R, **Piróth Z**, Hajas Á, Boncz I, Tomcsányi J, Kappelmayer J, Merkely B. (2015) Natriureticus peptidek mérése szívelégtelen betegekben: a helyes laboratóriumi és klinikai gyakorlat. Orv. Hetil, 156: 1235-1245.
4. **Piróth Z**. Intenzív észlelés és kezelés a kardiológiában. In: Keltai M. (szerk.), Kardiológia. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2006: 143-151

5. **Piróth Z**, Andréka P. A thrombocytá aggregatio gátlás és az anticoaguláns kezelés perioperatív vezetése. In: Barankay A, Darvas K, Szabolcs Z. (szerk.), Szív- és érbetegségek perioperatív ellátása. Semmelweis Kiadó Bp. 2009: 325- 337.