

SEMMELWEIS EGYETEM

DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

3326.

DÉZSI ANDRÁS DÖME

Szív- és érrendszeri betegségek élettana és klinikuma
című program

Programvezető: Dr. Merkely Béla, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Merkely Béla, egyetemi tanár

Konzulens: Dr. Aradi Dániel, egyetemi docens

A trombocitaaggregáció-gátlás mérésének új aspektusai

Doktori értekezés

Dr. Dézsi András Döme

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
Szív- és Érgyógyászati Tagozat



Témavezető: Dr. Merkely Béla, DSc., egyetemi tanár, rektor
Konzulens: Dr. Aradi Dániel, med-habil, egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Horváth Iván Gábor, med-habil, egyetemi tanár
Dr. Járai Zoltán, med-habil., egyetemi tanár

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Andréka Péter, med-habil, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Vásárhelyi Barna, DSc., egyetemi tanár
Dr. Zsembéry Ákos, med-habil, egyetemi docens

Budapest
2025

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	3
I. Bevezetés	4
<i>I/1. Trombociták, trombocitaaggregáció (a munkánk során vizsgált véralkotóelemek ismertetése).....</i>	<i>4</i>
<i>I/2. Akut koronária szindróma (ACS) és kezelése (a munkánk során vizsgált gyógyszerek, kórképek és terápia bemutatása).....</i>	<i>9</i>
<i>I/3. Trombocitafunkciót mérő eszközök (platelet function test - PFT eszközök)</i>	<i>32</i>
II. Célkitűzések	34
III. Módszerek.....	37
<i>III/1. Módszerek.....</i>	<i>37</i>
<i>III/2. Módszerek.....</i>	<i>41</i>
IV. Eredmények.....	44
<i>IV/1. Eredmények.....</i>	<i>44</i>
<i>IV/2. Eredmények.....</i>	<i>47</i>
V. Megbeszélés	50
<i>V/1. Megbeszélés</i>	<i>50</i>
<i>V/2. Megbeszélés</i>	<i>51</i>
VI. Következtetések.....	54
<i>VI/1. Következtetések.....</i>	<i>54</i>
<i>VI/2. Következtetések.....</i>	<i>54</i>
VII. Egyedi esetbemutatás, a TAG mérés klinikai alkalmazása	55
<i>Bevezetés.....</i>	<i>55</i>
<i>Módszerek.....</i>	<i>57</i>
<i>Eredmények</i>	<i>57</i>
<i>Megbeszélés.....</i>	<i>58</i>
<i>Következtetések.....</i>	<i>60</i>
VIII. Összefoglalás.....	61
VIII. Summary.....	62
IX. Irodalomjegyzék.....	63
X. Saját publikációk jegyzéke.....	86
XI. Köszönetnyilvánítás	89

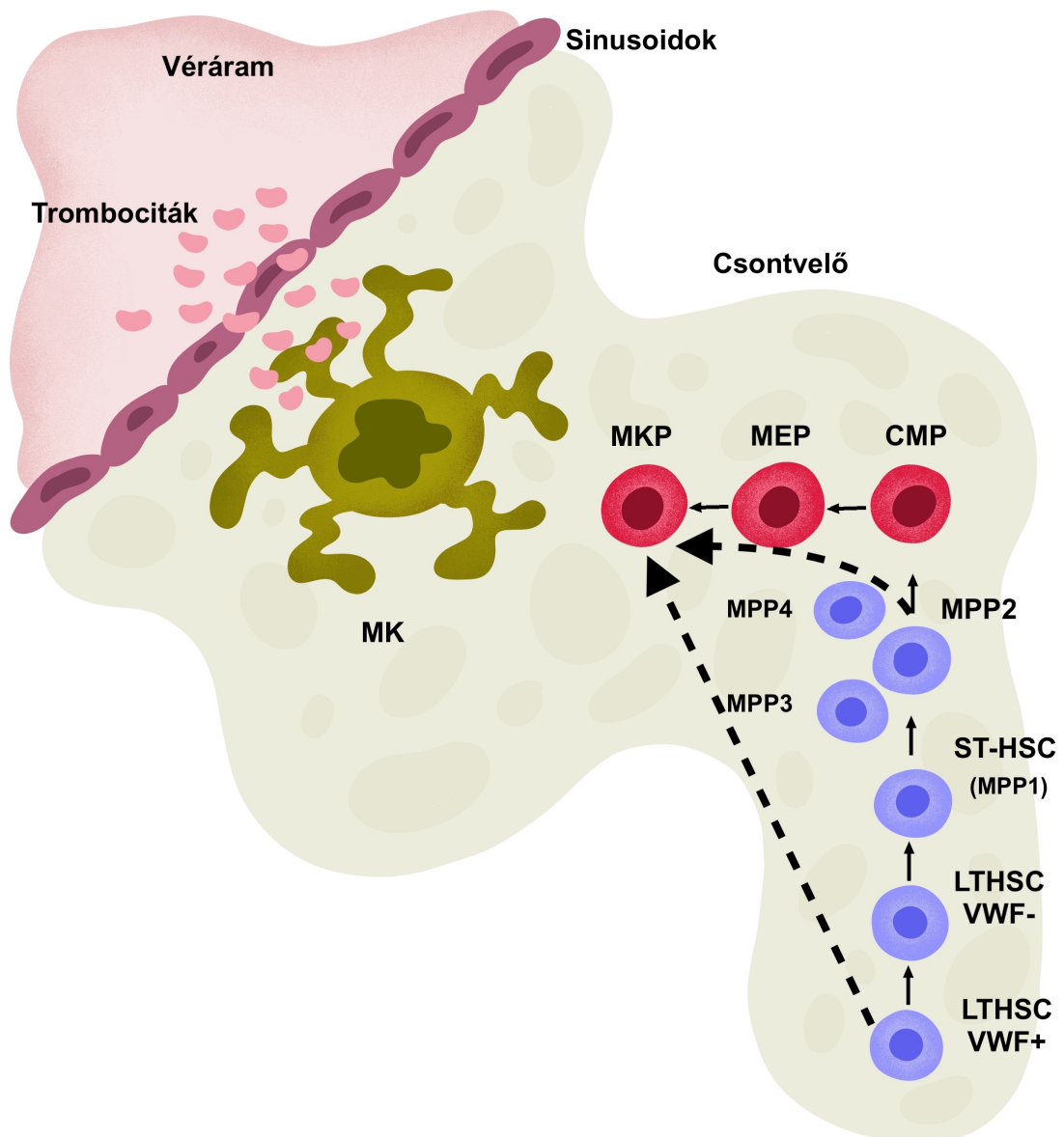
Rövidítések jegyzéke

5HT: szerotonin	LPR: alacsony trombocita reaktivitás
ACS: akut koronária szindróma	LT-HSC: hosszú idejű hemopoetikus őssejt
ADP: adenozin difoszfát	LTA: light transmission aggregation
AMI: akut miokardiális infarktus	MEP: megakariocita-erythroid progenitor
ARC-HBR: Academic Research Consortium - High Bleeding Risk	MI: miokardiális infarktus
ASA: acetilszalicilsav (aszpirin)	MK: megakariocita
AUC: görbe alatti terület	MKP: megakariocita progenitor
BARC: Bleeding Academic Research Consortium	MPP (1-4): multipotens progenitor
CABG: koronária bypass műtét	NaCl: nátrium-klorid
CAD: koronária betegség	NNH: number needed to harm
cAMP: ciklikus adenozin-monofoszfát	NNT: number needed to treat
cGMP: ciklikus guanozin monofoszfát	NO: nitrogén monoxid
CK: kreatinkináz	NSAID: nonszteroid gyulladásgátló szer
CKD: krónikus vesebetegség	NSTEMI: nem ST-elevációs szívinfarktus
CMP: közös myeloid progenitor	OAD: orális antidiabetikum
COX1: ciklooxygenáz 1	OAK: orális antikoaguláns
CV: kardiovaszkuláris	PAD: perifériás érbetegség
CYP: citokróm P	PCI: perkután koronária intervenció
DAPT: kettős trombocita aggregáció gátlás	PDE: prosztaglandin E
DIET: diétás	PFT: platelet function testing
ECM: extracelluláris mátrix	PGI2: prosztaciklin
ESC: európai kardiológus társaság	PRP: platelet rich plasma
FDA: Food and Drug Administration	PRU: platelet reactivity unit
GFR: glomerulus filtrációs ráta	PTGIR: prosztaciklin/prosztaglandin receptor
GlcNA: N-acetilglükózamin	RCA: jobb koszorúsér
GLP1: glükagon-like peptid	SD: standard deviáció
GPI: glükoprotein inhibitor	ST-HSC: rövid idejű hemopoetikus őssejt
HIT: heparin indukálta trombocitopénia	ST: stenttrombózis
HPR: magas trombocita reaktivitás	STEMI: ST-elevációs miokardiális infarktus
IAP: instabil angina pectorisz	TAG: trombocita aggregáció gátlás
ICH: intrakraniális vérzés	TIA: tranziens iszkémiás attack
INS: inzulin kezelés alatt	TP: tromboxán receptor
IU: nemzetközi egység	TXA2: tromboxán A2
LD: telítő dózis	U: Unit
LDH: laktát dehidrogenáz	UFH: nemfrakcionált heparin
LMWH: kis molekulású heparin	VWF: Von Willebrand Faktor

I. Bevezetés

I/1. Trombociták, trombocitaaggregáció (a munkánk során vizsgált véralkotóelemek ismertetése)

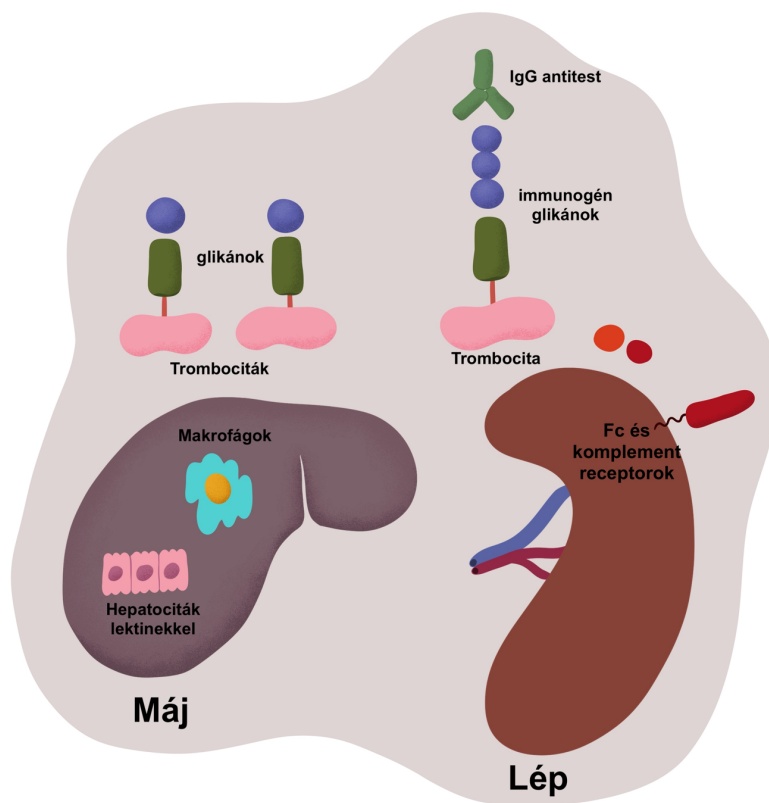
A trombociták a csontvelőben lévő megakariocitákból származnak, mag nélküli sejtekként szakadnak le és kerülnek a véráramba. Számuk $150-450 \times 10^3$ / mikroliter, a második leggyakrabban előforduló alkotóelem a vörösvértestek után a vérben. A trombocitaháztartás „steady-state” állapotának fenntartása érdekében a folyamatos clearance („megtisztítás”) mellett a csontvelőben folyamatos képzés zajlik, méghozzá óriási számú, 10^{11} trombocita naponta **(1. ábra)** (1)



1. ábra A megakariociták fejlődése a csontvelőben és a trombociták leválása a szinuszoidokon keresztül a véráramba

A megakariociták keletkezésének útja a közös őssejtekből a közös progenitor sejteken keresztül (lassabb út, egységes nyilak) ill. a közös őssejtből és progenitor sejtől bizonyos tényezők - a steady-state állapot fenntartására, gyulladás, a máj által termelt enzimek, illetve az őssejtek közelében közvetlenül lévő megakariociták - hatására (gyorsabb út, szaggatott nyilak). (1)

A trombociták ezt követően 8-10 napon keresztül cirkulálnak a vérben, majd a „felhasználatlan” vérlemezkék a lép és a máj különböző sejtjein keresztül többféle mechanizmussal, illetve programozott sejthalállal (apoptózissal) tűnnek el a vérből (2) (3) (2. ábra).



2. ábra A trombociták lebontása

A lépben történő lebontás: az Ig-G receptorral borított trombociták Fc-receptoron és komplement receptorokon keresztüli fagocitózisa. Az IgG-k felszíni aminosavakat és glikán maradványokat ismernek fel a vérlemezkék felszínén. Az IgA védi a trombocitákat a korai lebontástól.

A májban történő lebontás: az idővel ill. különböző mechanizmusokon keresztül szabaddá váló neuraminidáz enzim hatására a trombociták elvesztik a felszíni glikoproteinjeik terminális részén lévő szialinsavat (inkompletté válnak), amivel különböző glikánok (galaktóz, GlcNAc) felszínre kerülnek és a máj makrofágjai ill. a hepatocyták lektineken keresztül fagocitózissal bontják le őket.(2)

Elsődleges feladatuk a primer hemosztázis során az érfal sérülésének gyors felismerése, irányítottan a gyógyítandó helyre tapadása, és az aggregáció során a többi trombocitával együtt a trombus képzése, általa a sérült érfal betapasztása és így intaktta gyógyítása. A sérülés felismerése másodpercek törtrésze alatt történik, a képződő trombus már néhány szekundumon belül felismerhető, mely a primer hemosztázis alatt keletkező fehér trombus mellett már egyidejűleg a szekunder hemosztázis során képződő fibrint is tartalmazza, tehát a két folyamat egymásból való következése helyett a kezdetektől egyidejűleg zajlik a véralvadás során. Állatkísérletnél endoteliális sérülést követően a vér alkotóelemeiből 1 percen belül kialakul a majd tovább növekvő trombus. (4) A folyamat gyorsasága magyarázatot ad a trombotikus események, így az ST-elevációs miokardiális infarktus (STEMI) vulnerábilis plakkruptúra, plakkerózió alapján történő hirtelen kialakulására, akut jellegére is.

A trombociták kitapadásának mértékét az érfalintegritás megszakadásának nagysága mellett a másik oldalról a trombociták szállítóközege, a véráram befolyásolja. A véráramban ható az áramlás sebességétől függő nyírási gyorsaság a trombociták membránján lévő receptorok és az érfal extracelluláris mátrix alkotóelemei közötti kapcsolat kialakulásának idejére van hatással, így nagyobb nyírási gyorsaság esetén a lehetséges adhéziók száma kevesebb, tehát az adhéziós interakciók létrejöttét befolyásolja. A másik tényező a véráramban a nyíróerő, ami az előbb említett alkotóelemek (tehát a trombocita receptora és extracelluláris mátrix alkotóelemei) között a már létrejött kapcsolatra van hatással: a nyíróerő megnövekedése esetén időegység alatt több adhézós kapcsolat bomlik fel, tehát a nyírási gyorsasággal ellentétben a nyíróerő az adhéziós interakciók megszűnését befolyásolja. Az adhézió kialakulásában a trombocitatrigger- és a kapcsolódó molekula szerepét egyidejűleg az ECM különböző alkotóelemei jelentik: különböző kollagének, fibronektin, VWF és adhéziós proteinek, mint a laminin, tromboszpodin és a fibulin. A trombociták oldaláról a felszínükön

előforduló számos protein és receptor család tagjai vesznek részt az adhézióban, mint az integrinek, az immunglobulinok, az LRR-proteinek és a C-típusú lektin receptorok. A trombociták aktivációja két úton zajlik. Egyrészt az előbb említett stabil adhéziós molekulákon keresztül közvetlenül: az adhézió hatására ugyanis a trombocitákból különböző anyagok (TXA₂, ADP, trombin és epinefrin) szabadulnak fel, melyek autokrin módon (direkt az adott trombocitára hatva) és parakrin módon (a szomszédos trombocitákra hatással) fokozzák az aktivációs markerek további felszabadulását és az aggregációt (tehát másrészt közvetett aktivációs úton is a szolubilis molekulákon keresztül). (5)(6)

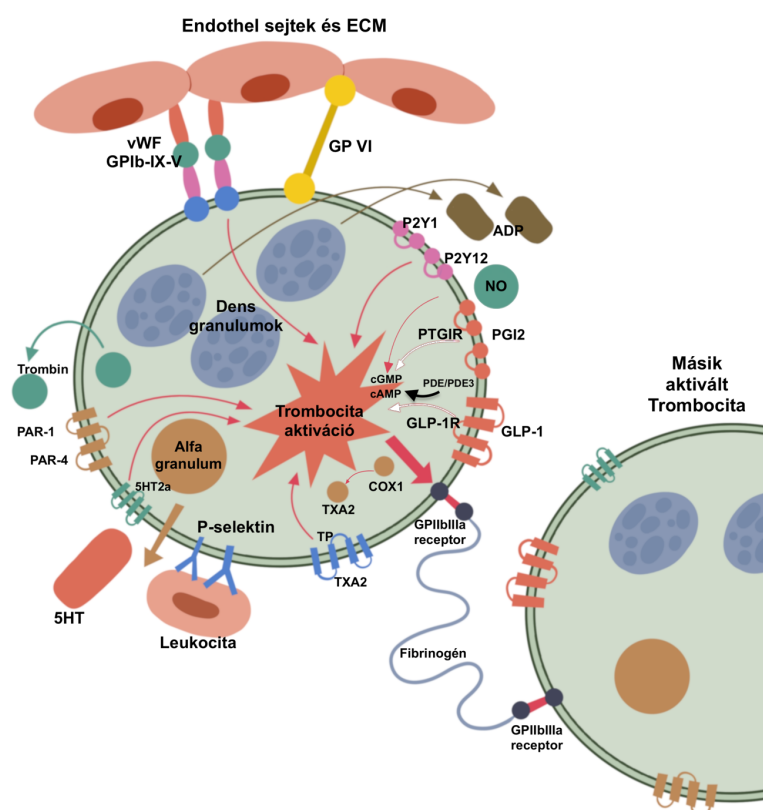
A TXA₂ a trombocitákban COX-1 (ciklooxygenáz-1) enzim hatására képződik prosztaglandinon át az arachidonsavból, és a G-protein TP α és TP β receptorokhoz kötődve fejti ki hatását (többek között érösszehúzódás, aktiváció, aggregáció, trombocita forma alakváltozás, protein foszforiláció területén). A plazma membránon keresztül pedig diffundálva effektív, rövid (30s) félélet idejének köszönhetően a környező trombocitákra hat, így az érfalsérülés helyén van tehát jelentősége. A COX enzim irreverzibilis gátlásán keresztül gátolja meg a TXA₂ szintézisét - és ezért is a világ leggyakrabban alkalmazott trombocita aggregációs gyógyszere, a kettős TAG-gátlás máig mindenkori résztvevője - az Aspirin.(7) (8)

Az ADP a trombocitaaktiváció során a denz granulomokból szabadul fel, 3 különféle G-protein receptorhoz kötődik (P2Y₁, P2Y₁₂ és P2X₁), ahol az első kettőnek a hangsúlyosabb a szerepe a trombocitaaggregációban. A P2Y₁₂ receptor gátlásához fejlesztették ki a PCI-t követő DAPT másik állandó résztvevőjét (clopidogrel, prasugrel vagy ticagrelor). A P2Y₁₂ receptor az aktiváció/aggregáció (trombocita alakváltozás, további granulum ürülés, fibrinogén-receptor (GPIIb/IIIa; α IIb β 3) irreverzibilis konformációs változása és affinitásnövekedése) mellett a kollagénhez, vWFaktorhoz köthető-, illetve a TXA₂ mediálta aggregációs szignálban is szerepet játszik. (9) (10)

A trombin (aktivált II-es faktor) az inaktivált protrombinból egyrészt a szekunder hemosztázis során (szöveti faktor által iniciált extrinsic út), másrészt a kollagén által a XII-es faktor aktiválásával ill. az aktivált trombocitákon keresztül stimulálva (intrinsic út) jön létre. Ezek után a trombociták felszínén lévő PAR1 és PAR4 (G-protein) receptorokhoz, ill. a GPIb-IX-V komplex nevű LRR-proteinhez kötődve fokozza az aktivációt/aggregációt, mely pozitív visszacsatolással serkentőleg hat a trombin képzésre.

Másik szerepe a máj által termelt inaktív I-es faktor (fibrinogén) aktivált I-es faktorra (fibrin) konvertálása.(11)(6)

Az aktiváció végső lépéseként többek között a trombociták közötti fő kapcsolatteremtő, a megnövekedett affinitású $\alpha\text{IIb}\beta 3$ -integrinek megjelenésével a fibrinogén, a vWF és az 'X-ligand' megkötésével a trombociták összekapcsolódnak és kezdetét veszi a thrombus kialakulása. A még szolubilis fibrinogén trombin általi hasításával létrejövő nem szolubilis, keresztkötéseket formálni tudó fibrin-szálcsák kialakulásával alakul ki a vérrög, melyet végül a trombociták által termelt XIII-as faktor még tovább stabilizál.(12)(13)



3.ábra Trombocita adhézió-aktiváció-aggregáció

Az adhézió során az ECM elemei - kollagén, fibronectin, vWF- és a trombociták felszíni proteinjei, receptorai között létrejövő kapcsolat során elinduló ún. "outside-in" jelkaskád közvetlenül indítja be az aktivációt. Megjelennek a szolubilis molekulák (TXA2, ADP) melyek receptoraikon keresztül közvetve (autokrin, parakrin) indítják be az aktivációt, emellett a trombin kialakulását is erősítik. Mindezek hatására az ún. „inside-out” jelkaskád beindulásával jelenik meg a nagy affinitású $\alpha\text{IIb}\beta 3$ integrin, mely a fibrinogén, vWF és X-ligand segítségével kapcsolatot teremt 2 vérlemezke között. Az

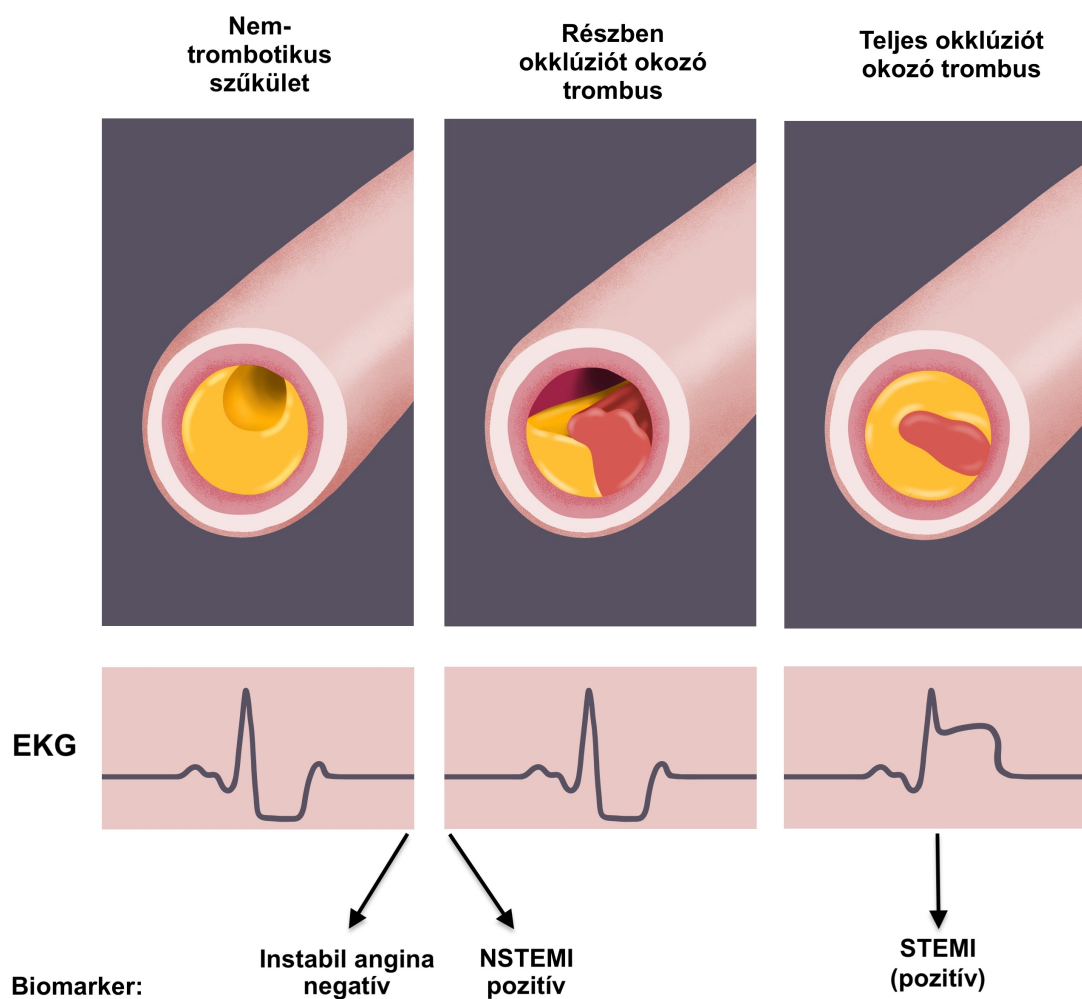
ábrán szerepel továbbá a cAMP és cGMP szintek csökkenésén keresztüli trombocitaaktiváció fokozódás (PDE/PDE3 enzimek) továbbá az ugyanezek növelésével történő endogén TAG gátlás (NO, GLP-1, PGI2) ill. a leukociták és a trombociták kapcsolódása és P-szelektinen keresztüli aktiválása a gyulladásos mechanizmusok során.
(13)

I/2. Akut koronária szindróma (ACS) és kezelése (a munkánk során vizsgált gyógyszerek, kórképek és terápia bemutatása)

Patomechanizmus, statisztika

Az előző fejezetben bemutatott, a trombocitaaggregáció révén képződő vérrög bár az ér fal sérülését „gyógyítja”, paradox módon az ér lumenében a véráramlást akadályozza (akut trombózis), mely az ér funkciójától függően különböző akut kórképekhez (szívinfarktus, stroke, perifériás trombózis) vezethet.

Az ACS-nek több különböző oka lehet, a mindennapi klinikai gyakorlatban STEMI-t és Non-STE-ACS-t (NSTEMI és IAP) különböztetünk meg az EKG alapján - mely végül a kezelési stratégiát is meghatározza – előbbinél az esetek jelentős részében, utóbbinál az esetek egy részében a trombocitaaggregáció és vérröggképződés is szerepet játszik az akut esemény kialakulásában **(4. ábra)**(14) A miokardiális infarktus patomechanizmusa szerinti felosztásban a természetes kialakulású I.típus, és a iatrogén kialakulású (PCI-hoz ill. CABG-hez köthető periprocedurális, korai és késői posztprocedurális) IV. a-b típus, illetve az V. típus esetében lehet nagyobb szerepe a trombocitaaggregációnak és trombusnak. Ugyanakkor a terápia szempontjából a trombocitaaggregáció-gátló gyógyszerek mind a stent implantáció ill. konzervatív kezelés esetén majd a szekunder prevencióban is szerepelnek.(15)



4. ábra A vérrög szerepe az ACS kialakulásában

A jobb oldali és a középső oszlopban a trombus alapú patomechanizmus szerint a vérrög méretétől függően az ACS mindhárom klinikai típusát okozhatja: teljes érelzáródást (STEMI), illetve részleges véráramláscsökkentést, mely biomarker emelkedéstől függően NSTEMI vagy IAP képében nyilvánulhat meg. A bal oldali oszlopban szereplő patomechanizmus esetén a trombociták helyett inkább a plakk képződésnek, érmeszesedésnek van szerepe, ugyanakkor az is okozhat biomarker emelkedéssel járó szívinfarktust. (14)

Az ACS prevalenciája 3,0 % (8.400.000 eset) a 20 év feletti populációban férfiaknál jelentősen gyakoribb (férfi: 4,0 vs. nő: 2,3 %, USA, 2013-2016). Az incidenciát tekintve minden 40. másodpercre jut egy szívinfarktusos eset, 605.000 új és 200.000 rekurrens szívinfarktus/év esetszám mellett (USA, 2005-2014), az átlagéletkor a férfiaknál 65,6 év, a nőknél 72 év. Az ACS éves mortalitását tekintve összesítve 111 777 haláleset volt (férfi: 64.713 vs. nő: 47.064, USA, 2016). A szívinfarktust követő 30-napos mortalitási adatok Európában (20 ország összesített esetei) csökkenő tendenciát mutatnak (9,7%-ról 6,8%-ra 2005-2015 közötti időszak).(16) (17) Ugyanakkor a magyarországi betegek szívinfarktusra vonatkozó 30 napos halálozási aránya 12,8% volt 2015-ben. (18)

A rizikófaktorok között befolyásolható és állandó faktorok szerepelnek **1. táblázat**

1.táblázat A szívinfarktus általános rizikófaktorai

A bal oldali oszlopban az ún. módosítható tényezők szerepelnek, melyeken a páciens változtathat. A jobb oldali oszlop tartalmazza a veleszületett ill. az idő múlásával kapcsolatos stabil, tulajdonképpen befolyásolhatatlan rizikófaktorokat.(19)

Kockázati faktorok

Módosítható kockázati tényezők	Nem módosítható kockázati tényezők
Dohányzás és alkoholfogyasztás	Genetikai tényezők, például családi előzmények egy első fokú rokonnál korai életkorban
Mozgáshiány	Nem
Cukorbetegség	Etnikum
Elhízás	Életkor
Stressz	
Étrend (gyümölcsök és zöldségek hiánya)	
Hypercholesterinaemia	
Magas vérnyomás	

A kardiovaszkuláris megbetegedés ill. szívinfarktus több mint 70%-a a befolyásolható rizikófaktorokkal hozható összefüggésbe. Ezek között megkülönböztetünk tisztán az életmóddal összefüggő faktorokat, illetve olyan betegségeket/jellemzőket, melyek bár genetikailag kódolva vannak, kialakulásuk részben a beteg által befolyásolható. Az előbbi

életmóddal kapcsolatos faktorok között a dohányzás, a fizikai aktivitás hiánya és az egészségtelen táplálkozás állnak az első helyen. Az utóbbi felsorolásba metabolikus betegségek tartoznak (>40%): magasvérnyomás, cukorbetegség, diszlipidémia és emelkedett derék-csípő méretarány. Ezenkívül a háztartási levegőszennyezettség, az iskolázottság is fontosabb rizikófaktorok. Az egyes mutatók adott ország életszínvonala szerint különbözőek (un. alacsony-, közepes- ill. magas bevételű országok)

A nem befolyásolható rizikófaktorok közé tartozik az életkor, a nem, az etnikum, illetve a családi anamnézis (betegségre való hajlam). A férfiak között jóval gyakoribb az iszkémiás szívbetegség előfordulása (férfi: 86,5 millió vs. nő: 67 millió világszerte). Az első szívinfarktus átlagban férfiaknál 65,6 évesen, nőknél 72 évesen fordul elő (USA). Az etnikum alapján a nem-hispán fehér betegek között a leggyakoribb a kardiovaszkuláris betegség előfordulása, szemben az ázsiai populációval, ahol a legalacsonyabb. A családi anamnézis alapján fennálló koszorúsér betegség előfordulása eltérő arányban oszlik meg a különböző etnikumok és nemek között.

A befolyásolható és nem befolyásolható rizikótényezőket ugyanakkor együtt ajánlott figyelembe venni: az életkor előre haladtával a befolyásolható rizikófaktorok mint a magas-vérnyomás, ill. diszlipidémia megfelelő kezelése egyre nagyobb abszolút rizikócsökkentéssel bírnak a kardiovaszkuláris morbiditás tekintetében.(20)(21)

Az ACS és diagnózisa

Rudolf Virchow (1821-1902) német patológus fogalmazta meg először a trombózis kialakulásának máig érvényes okait, melyet a róla elnevezett triász foglal össze: 1. az érfal endotél károsodása, 2. a véráramlás lassulása, 3. a vér alvadékonyságának megváltozása. 1858-ban leírta továbbá az endotél lipidek általi sérülését, mely gyulladáshoz vezet. (22)

Az infarktus vezető tünete a mellkasi fájdalom (angina pectorisz). Az ókori Egyiptomban Kr.e. 3000-ben már szerepel papirusz tekercsen fennmaradt anginás beteg részletes leírása a súlyos bal karba sugárzó mellkasi fájdalomról, mely rövid időn belül halálos szövődémmel jár. Egy az elmúlt években lezajlott rendhagyó kutatás szerint a világ minden tájáról összegyűjtött, több ezer éves múmiákon történt CT-vizsgálatok sora igazolta, hogy az ateroszklerózis évezredekkel ezelőtt is mindennapos betegség volt, ellentétben a korábbi feltételezéssel, a modern civilizációs betegség elméletével. (23)

Az elmúlt több száz év során az irodalomban számos feljegyzés született az anginás panaszok pontos leírásáról, magyar vonatkozásban Szabó Lőrinc (1900-1957) költő 1951 október 10-én íródott Szívtrombózis, Tihany c. verse az típusos mellkasi panaszokat mutatja be nagy pontossággal (24), ugyanerről a napról való naplóbejegyzései pedig még részletesebben végig követik az első, lábon kihordott infarktusának időbeli lefolyását, az azt jellemző tünetekkel (barátja, a betegágyánál jelenlévő Illyés Gyula költő (1902-1983) megfigyeléseivel is kiegészítve): a hirtelen jövő, bal oldali, 20 percnél tovább tartó szorító mellkasi fájdalom, mely a bal karba és a bal kisujjba, ill. az álkapocsba sugárzik, testhelyzettől független, mintha ülnének a beteg mellkasán, halálfélelem kísérheti. A modern infarktus diagnosztika és ellátás a mai napig a fentebb leírt panaszok után történik. (25)

A klinikum szempontjából megkülönböztetett STEMI és NSTEMI közti eltérést Ludolf von Krehl (1861-1937) német kardiológus, patológus írja le elsőként 1901-ben, megállapítva, hogy a hirtelen történő teljes érelzáródás súlyosabb következményekkel jár, mint a fokozottan kialakuló szűkület miatti infarktus.(26)

A mellkasi panaszok vizsgálata során máig az első és legfontosabb diagnosztikus eszköz a 12 elvezetéses-EKG készítése. Augustus Waller (1856-1922) angol fiziológus rögzíti az első EKG-t emberi szívről 1887-ben saját készülékével(27), melynek a mai napig használatos elemzését Willem Einthoven (1860-1927) holland fiziológus készíti el 1902-ben, az általa továbbfejlesztett húros galvanométer segítségével (1924-ben Nobel-díjat kap). A bipoláris végtagi (Einthoven-féle) elvezetésekhez (I,II,III) kiegészülve 1934-ben az Frank N Wilson (1890-1952) amerikai kardiológus kifejleszti a mellkasi elvezetéseket (V1-V6) és az unipoláris végtagi elvezetéseket, utóbbit 1942-ben Emanuel Goldberger (1913-1994) amerikai kardiológus módosítja (aVr,aVL,aVF) és megszületik a mai napig használt 12-elvezetéses EKG.(28) (29) A szívinfarktussal társuló dinamikus ST-T eltéréseket először Harold E.B. Pardee (1886-1973) amerikai kardiológus írja le 1920-ban. A NSTEMI-ACS esetében ST-szakasz süllyedés, T-hullám változások, míg a STEMI esetében ST-eleváció látható az összetartozó elvezetésekben. Ugyanakkor az NSTEMI-ACS-ek több mint 30%-ában az EKG normális lehet **(4. ábra)**(30)

A WHO Egészségügyi Világszervezet 1971-ben definiálja először standardizáltan a miokardiális infarktust, ebben az időben még a biomarkerek nélkül, tekintettel a reprodukálhatóság és a specificitás hiányára. (31)

A kardiális biomarkerek melyek a vérből a szívinfarktus kialakulását mutatják az 1960-as évektől vannak jelen a gyakorlatban. Az aszpartát-transzamináz volt az első, ezt követte az 1970-es években a még nem szívizomspecifikus CK (kreatin-kináz) ill. LDH (laktát-dehidrogenáz) mérése, majd a 70-es évek végén a mioglobin ill. a már szívizomspecifikus CK-MB váltak - előbbi a diagnózis korai megerősítésére, utóbbi a kizárására - alkalmas biomarkerré. Habár a troponint már a 60-as években kimutatták, később a 90-es években kerültek forgalomba azok az immunassay eljárások melyek segítségével laborban mérhetővé vált. A troponin fehérje az szívizomsejtekben az aktin-miozin filamentumok interakciójában játszik szerepet, T és I izoformái magas szenzitivitásúak és specificitásúak a miokardiális infarktusra, a fájdalom kezdetétől 4-10 órával később jelennek meg a vérben. A 2010-es években érkeztek meg a nagyon szenzitív troponin assay-k (hs-Troponin I és T) melyek 10-100-szor alacsonyabb koncentrációban érzékelik a troponint a konvencionális assay-khez képest, így lehetővé téve a korábbi diagnózist és negatív prediktív értékük $> 95\%$, tehát nagy biztonsággal kizárható az infarktus. (32)Az ACS diagnózisához a laborvizsgálat és a troponin önmagában nem elegendő, a troponin emelkedésnek az ACS-en kívül számos gyakran előforduló egyéb kardiális ill. extrakardiális oka is van **(2. táblázat)**

2. Táblázat A pozitív hs-troponin ACS-en kívüli kardiális és extrakardiális okai (33)

Tachyarrhythmiák
Veseműködési zavar és társult szívbetegség
Szívelégtelenség
Hipertenzív krízis
Tüdőembólia, pulmonális hipertónia
Billentyűbetegség (pl. aortasztenózis)
Myocarditis
Kritikus állapotok (pl. sokk/szepszis/égési sérülések)
Takotsubo-szindróma
Aortadisszekció
Akut neurológiai esemény (pl. stroke vagy szubarachnoidális vérzés)
Szívkontúzió vagy szívvel kapcsolatos beavatkozások (CABG, PCI, abláció, pacemaker, kardioverzió vagy endomyocardialis biopszia)
Hipo- és hipertireózis
Infiltratív betegségek (pl. amiloidózis, haemochromatosis, sarcoidosis, scleroderma)
Myocardialis gyógyszer toxicitás vagy mérgezés (pl. doxorubicin, 5-fluorouracil, hyperekplexia, kígyóméreg)
Extrém fizikai megterhelés
Rhabdomyolysis

Ebből adódva ellentétben a stabil negatív prediktív értékkel, a pozitív prediktív érték csak a hs-troponin normálérték 5-szöröse felett > 90%-os, míg a normálérték 3-szorosát elérve a pozitív prediktív érték csak 50-60%-os, végül egy alacsonyabb pozitív troponin szint egészséges egyénekben is előfordulhat. Az ACS diagnózisának megerősítésére, ill. kizárására a troponin szint időbeli dinamikája is lényeges szempont: 1 óra elteltével releváns változás megerősíti (rule-in), 1 óra elteltével előbbi hiánya nagyobb valószínűséggel kizárja (rule-out) az infarktust. A fentebbi algoritmus használata mindig a klinikum és az EKG együttes értékelésével történik.(33)

Az ACS terápiája során használt trombocitaaggregáció gátlók

Aszpirin (acetilszalicilsav - ASA)

A 19.század vége óta forgalmazott aszpirin a leggyakrabban használt gyógyszer a világon. Az intervenciós kardiológiában stent implantáció során is a bázisterápiához tartozik. A COX enzim irreverzibilis gátlásán keresztül állítja meg a TXA2 szintézisét arachidonsavból, ezáltal gyulladáscsökkentő, fájdalomcsillapító, lázcsillapító és trombociták aggregációját is gátolja. Elődje a szalicilsav a legrégebben használt fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő, melyet egy fűzfaféle kérgéből nyertek ki és Kr.e. 3000-ben is említik. Lázcsillapítóként csak a 18. században jelenik meg. A 19. század második felében kimutatják a képletét és hozzáadják az acetilt (a fenolcsoport helyett), mellyel a nyelőcső-gyomornyálkahártya irritáló hatását csökkentik, majd az első study is megjelenik melyben a lázcsillapító és reumás fájdalmakra való hatását támasztják alá.(34) Később, 1899-ben a német Bayer gyógyszercég hozza forgalomba Aspirin néven („A” mint Acetyl + Spiraea a növény, melyből a gyógyszercégnél izolálták az szalicilsavat) (35) (36)

A vérhígító hatását fél évszázaddal később egy amerikai háziorvos Dr. Lawrence L. Craven (1883-1957) – habár önmaga végül infarktusban hunyt el 74 évesen - tapasztalja és a 45-65 év közötti betegeinek napi Aspirin szedését javasolja az infarktus megelőzésére. 1950-ben jelenteti meg az első publikációját, melyet foghúzás, mandulaműtétet követő megfigyeléseinek végez azon betegek körében, akik Aszpirint szednek és a vérzéscsillapítás jóval nehezekebb. Ezt a megfigyelést támasztja alá a megnyúlt protrombin idővel. Ezenkívül leírja, hogy 2 éves periódus alatt azon betegek között, akiknek napi 400 mg Aspirin tablettát adott, egyik sem szenvedett infarktust. Későbbi összefoglaló cikkében a többszáz általa végzett mandulaműtétet retrospektív módon elemezve a posztoperatív vérzések szignifikáns növekedéséről számol be azoknál a pácienseknél, akik a későbbi operációk során a műtési fájdalomcsillapításra Aszpirin rágótablettát kaptak. A profilaktikus Aszpirin szedés hatékonyságát a vérrögzépződés gátlásának tulajdonítja, a retrospektív beteganyag 8000 fő. Továbbá leírja, hogy a férfiak a nőknél nagyobb valószínűséggel kapnak infarktust és a stroke számának Aszpirin melletti szignifikáns csökkenését is. (37) (38)Az 1960-as évek második felében Dr. Harvey Weiss - aki jelenleg is a new york-i Columbia Egyetem professor emeritusa -

igazolta az Aspirin irreverzibilis trombocitaaggregáció gátlását, mely kis dózisban is hatásos. (39)A 70-es években John Vane (1927-2004) angol farmakológus támasztotta alá a prosztaglandin szintézis gátlásán keresztüli mechanizmust, így lefektetve elsőként a biomolekuláris alapokat.(40) (41)Később a 80-as években Dr. Carlo Patrono olasz orvos igazolta a TXA2 tartós gátlását. (42)1980-ban jelent meg több study eredményeit magában foglaló első átfogó metaanalízis az Aszpirin kedvező kardiovaszkuláris hatásáról (CV-mortalitás csökkenés). (43)

1985-ben az FDA jóváhagyja az Aszpirint az infarktus utáni terápia részeként. Az ISIS-2 study a 80-as évek második felében nagy beteganyagon (n=17.187) igazolja az infarktuson átesetteknél szignifikáns CV-mortalitás és összhalálozás, a reinfarktus- és a stroke előfordulásának csökkenését mellette. Az ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) study után terjedt el a mindennapi gyakorlatban az infarktusos beteg aszpirinnel való kezelése. (44)Az FDA végül 10 évvel később, 1996-ban hagyta jóvá az Aszpirint, mint az akut infarktus kezdeti terápiáját. A megfelelő telítő és fenntartó dóziszra alkalmazott vizsgálat során több dóziskombinációval mérték a TXA B2 szintézisét a vérben, mely 300 mg-os telítő dózissal 99%-ban gátolt volt, a fenntartó dózisban 100 mg bizonyult megfelelő hatékonyságúnak (a 40 mg-al ellentétben). (45)

A miokardiális infarktus során a stent implantációt követően a trombocitaaggregáció kettős-gátlás (DAPT) egyik állandó szereplője az ASA. Az első randomizált vizsgálat során 1996-ban (ISAR study - Európa) majd 1998-ban (STARS study - USA) sikerült igazolni a DAPT (ASA és ticlopidin) hatékonyságát Stent implantációt követően, szemben az addigi gyakorlattal, mely az esetleges stent implantációt követően antikoaguláns+ASA adását jelentette. Az eddigi eredmények magas szövődésmérséket mutattak mind a halálozás, a stent trombozissal és a reinfarktus tekintetében, mely utóbbiak esetleges újabb intervenciót tettek szükségessé. A DAPT és az antikoaguláns terápia direkt összehasonlítása során a trombotikus és vérzéses szövődések jelentős és szignifikáns mértékben csökkentek le a DAPT csoportban, lehetővé téve a stent implantáció elindítását a miokardiális infarktus kezelésében. Az eltelt bő negyed évszázadban a PCI-t követő DAPT állandó résztvevője maradt az ASA. (46)(47)

Több alkalommal próbálták helyettesíteni, melynek a stentek és a PCI fejlődésével a krónikus antikoaguláns terápia alatt álló betegeknél van klinikai jelentősége: a tripla terápia (OAK+DAPT) helyett dupla terápia (OAK+ADP receptor blokkoló) a vérzéses

szövődmények kivédése érdekében. Elsőként a WOEST study (2013) kisebb betegszámon vizsgálta közvetlen PCI-t követően a tripla (warfarin+DAPT) és dupla (warfarin+clopidogrel) terápia közötti különbséget, a vérzéses szövődmények csökkenését kimutatva CV-szövődmények fokozódása nélkül.(48)

A DAPT idejének lerövidítését célzó vizsgálatok esetén is az ASA elhagyásának időpontja volt a vizsgálat tárgya: a 2019-ben bemutatott Global Leaders study (DAPT ticagrelor+ASA: 1 hónap vs 12 hónap) nem mutatott különbséget sem a vérzés, sem az iszkémiás rizikó tekintetében. A 2020-ban bemutatott Twilight Study (USA) során nagyszámú magas iszkémiás rizikójú beteganyagon a DAPT (ticagrelor+ASA) kombinációból az ASA elhagyása a stentimplantációt követő 3 hónap után nem járt az iszkémiás szövődmények szignifikáns fokozódásával, ugyanakkor a vérzések előfordulása szignifikánsan lecsökkent a 12 hónapos DAPT kezeléshez viszonyítva.(49) A szintén 2020-ban bemutatott ASET pilot study további lépés volt az ASA elhagyása így a DAPT felfüggesztése felé: a telítő ASA dózist (300 mg) követő után az ASA azonnali teljes elhagyásával, tartós prasugrel monoterápia mellett zajlott a vizsgálat, mely során nem nőtt a trombotikus események száma a ASA nélküli csoportban. A study ugyanakkor kis betegszámon zajlott, válogatott alacsony rizikójú betegcsoporton, stabil CAD során történő PCI esetén. (50)

Stent implantáció után a post-DAPT monoterápia megválasztását célzó szekunder prevenciós study szintén az ASA esetleges elhagyására irányult: a 2021-ben bemutatott koreai multicentrikus HOST-Exam study (n=5530 beteg) eredményeként mind a halálozás, az iszkémiás, illetve a vérzéses rizikó csökkenése a clopidogrel 75 mg monoterápia javára volt kimutatható 100 mg ASA-val szemben, 2 éves utánkövetés során PCI-n átesett és clopidogrel+ASA DAPT terápiában részesült kevert beteganyagon (silent iszkémia 2,6% stabil angina 25,7%, instabil angina 35,2%, NSTEMI 19,4%, STEMI 17,2%,) (51)A 25 évvel korábbi multicentrikus CAPRIE vizsgálat hasonlóan a clopidogrel vs ASA összehasonlítást nézte nagy számú beteganyagon (n=19.185), és hasonló eredményekkel, a clopidogrel esetén szignifikánsan alacsonyabb iszkémiás szövődmények kimutatásával az ASA-val szemben, azonban a vizsgálat a nagyobb dózisú ASA mellett (325 mg) történt és a PCI elterjedése előtt, még egy másik korszakban. (52)

Az Aszpirin trombocitaaggregációs hatását tekintve gyakran felmerül az „ASA-rezisztencia” jelensége. A valós ASA rezisztencia, mely a trombocitákban lévő COX-1 enzim acetilációjának direkt inaktivitásán alapul nagyon ritka (a COX1 enzim genetikai polimorfizmusa miatt)(53), bizonyos allélok jelenléte esetén megnőhet a valódi ASA rezisztencia esélye).(54)

A jelenlegi ESC ajánlások szerint ACS esetén egyszeri telítő dózist 150-300 mg per os (75-250 mg iv.) követően a PCI utáni fenntartó dózis 75-100 mg naponta (DAPT 12 hónapig, ESC Guidelines, I. osztály, A szintű evidencia). A DAPT ideje magas vérzési rizikó esetén rövidíthető, egy 11473 beteget felölelő metaanalízis(55) és a 2017-ben publikált PRECISE-DAPT study alapján a korábbi ESC ajánlás a P2Y12 receptor blokkoló elhagyását javasolja az ASA javára 3 hónap DAPT-ot követően (56) Ugyanakkor a nagyon magas vérzési rizikó esetén 1 hónapos DAPT-ot követően az ASA elhagyását és clopidogrel monoterápiát javasolják. A jelenlegi ESC ajánlás (2023) egyértelműen 3-6 hónap után az ASA elhagyásával ajánlja a DAPT lerövidítését, ha az iszkémiás rizikó alacsony (a P2Y12 inhibitorok közül inkább a ticagrelor javára) ESC – IIa osztály, A szintű evidencia, a SMART-DATE (2018), SMART-CHOICE (2019) és a Global Leaders (2019) study-k alapján.(57) (58) (59)

A 12 hónapon túli monoterápia részeseként a P2Y12 inhibitorokat általánosságban ugyanakkor csak gyengébb evidenciával ajánlja az ASA-val szemben (II b osztály, A szintű evidencia, 2023).

Clopidogrel

1972-ben francia kutatók csoportja Dr. Fernand Eloy (1921-2002) vezetésével elkezdett dolgozni egy gyulladásgátló, fájdalomcsillapító szer kifejlesztésén, alapmolekulának véve akkoriban használatos gyulladásgátló tienopiridin molekulát a tinoridint. Több formulát dolgoztak ki belőle, de gyulladáscsökkentő hatást nem sikerült kimutatni állatkísérletekben, ellenben az egyik molekulánál antitrombotikus tulajdonságot fedeztek fel. Ez a derivátum volt a ticlopidin. Antitrombotikus hatása miatt különböző fokozott trombózis rizikóval járó esetekben (bypass-műtét, hemodialízis) kezdték alkalmazni, 1978-ban Ticlid néven került forgalomba Európában, stroke-ban vizsgálták a hatékonyságát (CATS – 1989)(60), illetve az ASA-val is összevetették (1989), ahol iszkémiás stroke-ban az ticlopidin hatékonyabbnak bizonyult nagy

beteganyagon, ugyanakkor gyakran okozott mellékhatást (20%-ban hasmenést, 14%-ban rusht-t, kevesebb mint 1%-ban súlyos fokú reverzibilis neutropéniát). (61) Később nagy betegszámú study keretében (STAMI - 2001) akut miokardiális infarktust és lysis terápiát követően az ASA-val összehasonlítva nem különbözött az iszkémiás végpontokban, sem a kedvezőtlen mellékhatásokban (a ticlopidin noninferior volt). (62,63)

Párhuzamosan a ticlopidin vizsgálatokkal a kutatócsoport folytatta a kísérleteket és a néhány esetriportban és a vizsgálatokban is előforduló ritka, de súlyos hematológiai mellékhatások miatt egy jobb antitrombotikus aktivitású/toxicitású vegyületet kerestek. Több ezer molekula szintézisét követően az egyik derivátum a fentebbi kedvező tulajdonságokat mutatta állatkísérletekben és ezzel a vegyülettel clopidogrel néven 1987-ben elindulhattak a preklinikai vizsgálatok. A kutatások során észrevették, hogy a clopidogrelből a májon keresztüli átalakulással aktív metabolit lesz (a clopidogrel egy prodrug), melynek a trombocitaaggregáció hatása az ADP indukálta mechanizmuson keresztül működik és potensebb, mint az ASA, illetve egyéb korábbi TCT-gátlók (dipyridamol). Ugyanakkor magát az aktív metabolit molekulát több mint egy évtizeddel később 2000-ben sikerült azonosítani (64), a P2Y₁₂ ADP-receptor inhibitor alapú pontos hatásmechanizmust pedig csak 2001-ben közölték. 2003-ban publikálták először (65), hogy a clopidogrel aktív metabolitja úgy kötődik a P2Y₁₂ ADP-receptorhoz, hogy inaktíválja azt (a hatása irreverzibilis), így nem a gyógyszer féléletidejétől függ a hatásossága, hanem a receptor turnover-től, ezért napi egyszeri adása is elegendő (66) (fenntartó adag napi 1x75 mg, azonban a prodrug tulajdonság miatt a gyors hatás eléréséhez telítő dózis szükséges, 2 órán belüli hatáshoz 1x600 mg, 12 órán belüli hatáshoz 1x300 mg). (67)

Az enzimeket, amelyek a májon keresztüli metabolizációban, a prodrug-aktív metabolit átalakításban vesznek részt, 2011-re sikerült teljes egészében kimutatni. (68) A CYP (citokróm peroxidáz) enzimesalád, mely a metabolizációt katalizálja CYP2C19 tagjának genetikai polimorfizmusát a clopidogrel hatékony átalakításával és így kardiovaszkuláris történésekkel hozták összefüggésbe. Kimutatták hogy a populáció 2%-a homozigóta, 26%-a heterozigóta a csökkent funkciójú CYP2C19 allélra így gyengén metabolizálja a clopidogrelt. (69) Egy átfogó metaanalízis igazolta ugyan a fentebbi jelenséget, ugyanakkor nem sikerült kimutatni összefüggést az emelkedett kardiovaszkuláris rizikó tekintetében (70), és egy későbbi nagy esetszámú vizsgálat során

a mutáns allélt hordozók genetikai teszttel való szűrése és az így személyre beállított antitrombocita terápia PCI-t követően sem mutatott szignifikáns különbséget a hagyományos terápiához képest a klinikai végpontokban.(71) Ezért a rendszeres genotípus vizsgálat nem javasolt a klinikai gyakorlatban (2020-as NSTEMI-ACS ESC ajánlás IIb osztály A szintű evidencia).

A 2000-ben közzétett nagy esetszámú CURE study során igazolódott, hogy ACS esetén ASA mellé adott clopidogrel kedvező az iszkémiás végpontok és a halálozás szempontjából, ugyanakkor a DAPT fokozott maior vérzésrizikóval jár. Az eredetileg 9000 fő-re tervezett vizsgálatot később 12.500 betegszám felé emelték az alacsony eseményráta miatt.(72) 2658 NSTEMI-ACS-es beteg esetén ASA és clopidogrel felvitelét követően is történt (PCI-CURE study - 2001) vizsgálat, és a DAPT csoportban szignifikánsan kevesebb kardiovaszkuláris esemény volt.(73) A CREDO study (2002) a 12 hónapos DAPT esetén stabil, PCI-s betegekben mutatott szignifikáns csökkenést az iszkémiás végpontokban. A clopidogrel+ASA (DAPT) kombináció bekerült az európai ajánlásba ACS és stabil angina esetén.

A STEMI populációban a CLARITY TIMI 28 study (3491 beteg, 2005) és a COMMIT study (45.852-beteg, 2005) során vizsgálták a clopidogrelt a DAPT részeként. Mind a mortalitás mind a vaszkuláris események tekintetében szignifikáns csökkenés mutatkozott a DAPT csoportban. Ezek a study-k ugyanakkor fibrinolízissel történtek, mind a PCI esetében is (fibrinolízist követő napokban ún. rescue PCI történt) és 300 mg felviteli clopidogrel dózis mellett.(74),(75) 2006-ben a clopidogrel+ASA (DAPT) kombináció bekerült az ACC/AHA ajánlásba ACS és stabil angina esetén. (76,77)

A 600 vs. 300 mg felviteli dózis összehasonlítása a HORIZONS-AMI study (3602 beteg, 2009) keretében történt STEMI-s betegekben és már primer PCI esetén, fibrinolízis nélkül: az iszkémiás végpontok csökkenése az első 30 nap során a 600 mg-os felviteli dózist igazolta.(78)

Az ún clopidogrel „rezisztencia” jelensége a klinikai vizsgálatokkal párhuzamosan fogalmazódott meg, amikor a clopidogrel terápia ellenére iszkémiás események fordultak elő bizonyos betegszám mellett. Mivel az iszkémiás szívbetegség patofiziológiája összetett (vaszkuláris struktúra és funkció, gyulladásos mechanizmus, trombotikus mechanizmus, hemodinamika) így el kell különíteni a terápia sikertelenségét és a gyógyszerre adott elégtelen választ (rezisztenciát) annyiban, hogy az utóbbi milyen

mértékben részese az előbbinek, az adekvát terápia melletti iszkémiás események előfordulásában. A clopidogrel rezisztencia hátterében extrinsic és intrinsic okokat sorolhatunk: az előbbi a betegek nem megfelelő compliance-e, a nem megfelelő dozírozás illetve a különböző gyógyszerek közötti interakció, a gyógyszer felszívódása és kiürülése (farmakokinetika), az utóbbi a clopidogrel mint prodrug további transzformációját, illetve a receptoriális mechanizmusokat és az ellenregulációs mechanizmusokat foglalja magában (farmakodinámia).(79),(80) A transzformációt katalizáló enzimeket, melyek a clopidogrelt prodrug formából aktív formába alakítják. Több CYP-enzimet is azonosítottak, melyek közül a legfőbb a CYP2C19 enzim, mely mindkét oxidatív lépésnél jelentős, a CYP3A4 enzim a második reakciót segíti.(81) A CYP2C19+2 inaktív Délkelet-Európa felé fokozódik az előfordulása. Több vizsgálat, köztük egy nagy allél eltérő elterjedését is sikerült igazolni, Északnyugat-Európa felől indulva, nagy esetszámú (42016 beteg) metaanalízis során ugyanakkor nem sikerült kimutatni összefüggést a különböző CYP2C19 funkcióvesztő allél variánsok előfordulása és a CV-események fokozódása között (összehasonlítva a normál vagy fokozott funkciójú CYP2C19 allélvariánsokkal).(82) Mindenesetre a clopidogrellel kezelt akut koronária szindrómában DES implantáción átesett betegnél a szövődmények között előforduló stenttrombózis, aterotrombotikus szövődmények és a clopidogrel melletti nem megfelelő gátlás között egyértelmű összefüggést találtak. (83) Egy hatékonyabb, potensebb TAG gyógyszer kifejlesztését szorgalmazták a stent trombózis megelőzése miatt. (84) (85)

A clopidogrel a jelenlegi ajánlások szerint elsőként választandó az elektív során az aszpirin terápia melletti DAPT részeként (ESC ajánlás 2018, I Osztály, A szintű evidencia).(86) ACS-ben választandó, ha a ticagrelor vagy a prasugrel nem elérhető, illetve magas vérzési rizikó esetén (ESC ajánlás 2023, I osztály, C szintű evidencia). Ez utóbbi csoportba tartoznak azok a betegek, akik tartós antikoaguláns terápiára szorulnak (6-8 %), ugyanis az OAK ill. DOAK melletti clopidogrel terápia szignifikánsan kevesebb vérzéssel járt a ticagrelorhoz, prasugrelhez viszonyítva.(87) Így az antikoaguláns melletti TCT-gátló terápia esetén a clopidogrel az elsőként választandó szemben a többi TCT-gátlóval (ASA, prasugrel vagy ticagrelor – ESC ajánlás 2023, I osztály, A szintű evidencia). Az antikoaguláns terápia nélküli magas vérzési rizikójú betegek esetén 1 hónapos DAPT-ot követően a clopidogrel (vagy ASA) monoterápia noninferior

eredményeket mutatott az iszkémiás végpontok tekintetében, és szuperior eredményeket a major vérzések csökkenése esetén szemben a legalább plusz 2 hónapig meghosszabbított DAPT-al (MASTER-DAPT study, 2021).(88) ACS és elektív esetek (4579 beteg) hasonló arányban szerepeltek a vizsgálatban, sirolimus biodegradábilis DES implantációt követően. A STOPDAPT2-ACS study (4136 beteg, 2022) ugyanakkor nem igazolt noninferioritást a rövidebb 1-2 hónapos DAPT vs 12 hónapos DAPT tekintetében (a rövidebb DAPT alatt közel kétszeres növekedés volt az AMI-rizikóban), amellett, hogy a maior vérzések előfordulását szignifikánsan csökkentette. Ugyanakkor az utóbbi study-ban PCI során everolimust kibocsátó CoCr DES-t használtak. (89)

Az 1 évet meghaladó clopidogrel terápia DAPT részeként magas CV rizikójú betegek esetén nem mutatott előnyt az iszkémiás végpontok tekintetében az ASA monoterápiához viszonyítva, ugyanakkor a maior vérzések száma növekedett (CHARISMA study, 2006, 15.603 beteg),(90) egy posthoc analízis az infarktuson átesett betegeknél ugyanakkor az iszkémiás rizikóban csökkenést mutatott.(91) Ezt erősítette meg a DAPT study (2014), mely alapján a magas iszkémiás rizikójú és alacsony vérzésrizikójú betegeknek ajánlható a clopidogrel 1 éven túl a DAPT részeként (IIa osztály, A szintű evidencia, 2023) (lásd még. *Prasugrel rész*).

Az TAG mérés által választott clopidogrel kezeléssel kapcsolatban eleinte negatív studyk folytak. A TRIGGER-PCI során VerifyNow mérőeszköz segítségével elektív betegeken történt eszkalációs stratégia magas trombocitaaktivitás esetében. Az ilyen esetben prasugrelre váltott betegek és a clopidogrel (hatásos gátlás) csoportja között nem volt különbség, habár a vizsgálatot az alacsony eseményráta miatt idő előtt leállították. (92) Ennek lehetséges oka az alacsony rizikóprofilú betegpopuláció (elektív, stabil betegek, egyszerű PCI) volt. A GRAVITAS vizsgálatban a TAG méréssel kiválasztott, magas reaktivitással rendelkező betegek 600 mg újratelítő clopidogrel dózist kaptak. 6 hónapos követés után, habár a TAG gátlás fokozódott, nem tapasztaltak különbséget a csoportok között. (93) Az ARCTIC study során elektív stent implantációt követően VerifyNow-val történő méréseknél (stentelés előtt és utána is) a clopidogrel és ASA mellett magas reaktivitás esetén történt váltás prasugrelre, vagy clopidogrel újratelítést vagy GP IIb/IIIa adását választották. Alacsony aktivitás esetén pedig deeszkaláció történt. A primer végpontokban nem volt különbség a vizsgálati és kontroll csoport között. (94)

Habár a vizsgálat nem magas rizikójú betegeket vizsgált és nem egységes aktivitás mérés ill. választerápiák mellett.

Prasugrel

Egy japán kutatócsoport 2000-ben mutatta be in vivo állatkísérleteinek- majd in vitro méréseinek eredményét egy CS-747 nevű gyógyszerről és annak aktív metabolitjáról. Az új, szelektív és irreverzibilis hatású ADP-receptor blokkoló gyors hatáskezdetűnek és hosszú hatásúnak bizonyult.(95),(96) A tienopiridnek családjába tartozó prasugrellel később megjelentek a gyógyszer család másik két tagjával (ticlopidin és clopidogrel) összehasonlító állatkísérletek, majd egészséges önkéntesek vérért vizsgálva, melyben a prasugrel sokszorosan potensebbnek bizonyult TAG-mérésekkel igazolva (2005).(97) Továbbá a prasugrel hatékonyságát igazolták több egyéb ADP-hez köthető trombocita aktivációs és prokoaguláns folyamat gátlásában is.(98) Az első betegeken végzett clopidogrel vs prasugrel összehasonlító vizsgálat a JUMBO—TIMI 26 randomizált USA-Kanada study volt, melyben elektív vagy ACS PCI-n átesett betegeket (n=904) kezeltek, és a prasugrel és clopidogrel között nem volt szignifikáns különbség a vérzéses és iszkémiás végpontokban (2005). (99) A következő összehasonlító vizsgálat a prasugrel hatékonyabb TAG gátlását igazolta a clopidogrellel szemben (stabil CAD betegeken), több különböző dóziszt vizsgálva (2006). (100) Később ennek okát (a mai napig használt telítő és fenntartó dózisokkal: prasugrel 60/10 mg, clopidogrel 600/75 mg) az aktív metabolit mérésével magyarázták: a prasugrelből a májban keletkező aktív metabolit gyorsabban jelenik meg a vérben és nagyobb koncentrációt ér el a clopidogrel aktív metabolitjához viszonyítva mind a telítő, mind fenntartó dózisok után (2007).(101)

A nagy esetszámú (13.608) átfogó randomizált vizsgálat a clopidogrel vs prasugrel tekintetében a TRITON-TIMI 38 study volt (2007). A fentebb leírt telítő és fenntartó dózisok mellett az eredmények azt mutatták, hogy az ACS-ben stentimplantáción átesett betegeknél szignifikánsan csökkent az iszkémiás végpontok előfordulása (HR 0.81, $p < 0.001$), a stent trombózist is beleértve (2,4 vs. 1,1%, $p < 0,001$) a prasugrel javára. Ugyanakkor a másik oldalon a major vérzéses rizikó mindenkor nagyobb volt a prasugrel mellett (HR 1,32, $p=0.03$), beleértve az életet-fenyegető vérzést (1,4 % vs. 0,9%, $p=0,01$), magában foglalva a nem-fatális (1,1 % vs. 0,9 % $p=0,23$), és fatális (0,4 % vs. 0,1 % $p=0,002$) vérzéseket. A betegek utánkövetése 6-15 hónap volt. A study során 3 jól

definiálható betegcsoport különült el, akiknél a vérzéses események előfordulása magasabb volt és a nettó klinikai előny alacsony maradt, illetve inkább klinikai hátránnyal járt. Kettő csoportban (≥ 75 év, ill. < 60 kg) ezért az ajánlásokban a prasugrel fenntartó dózisát később módosították (1x5 mg), a harmadik betegcsoportban pedig (stroke vagy TIA az anamnézisben) a prasugrel kontraindikált lett. (102)

A következő nagy esetszámú study a TRILOGY-ACS (2012) során PCI nélkül NSTEMI-ACS-ben hasonlították össze a prasugrelt és a clopidogrelt. A prasugrel esetében már a fentebb részletezett rizikócsoportokban a megfelelő dózismódosításokkal, 17 hónapos medián utánkövetési idővel. Az eredmények tükrében a prasugrel nem csökkentette szignifikánsan az iszkémiás végpontokat (13.9% vs. 16.0%, prasugrel vs. clopidogrel, HR: 0.91, $p=0.21$), ugyanakkor a major vérzéses események előfordulása hasonló volt mindkét csoportban és nem fordultak elő a nagy, életet fenyegető vérzések, mint a TRITON-TIMI 38 study-ban. (103) A TRILOGY-ACS study egy rákövetkező prespecifikus analízise (2013) az angiográfia szerepét vizsgálta a döntéshozatalban és kimutatta hogy az angiográfia önmagában amellet hogy csökkentette az iszkémiás végpontok előfordulását (12,8 vs. 16,5%, HR: 0,63, $p < 0,0001$) függetlenül attól hogy történt-e, a prasugrel csoportban szignifikánsan kisebb volt az iszkémiás végpont clopidogrelhez viszonyítva (10,7% vs. 14,9 %, HR: 0,77, $p=0,032$), míg az angiográfián át nem esett betegek körében szignifikáns különbség nem volt (13,3% vs 16,7%, HR: 1,01, $p=0,94$). (104) Tehát az angiográfia amellet hogy ajánlott ACS-ben, a megfelelő gyógyszerválasztásban is számottevő, ez esetben kihozta a korábban tapasztalt különbségeket iszkémiás végpont tekintetében a prasugrel és clopidogrel között. Ennek megfelelően a prasugrel terápia az ajánlás szerint is angiográfiát követően és PCI esetén ajánlott ACS-ben mint elsőként választható TAG (I Osztály, B szintű evidencia –ESC ajánlás 2023). Ezt az eredményt egészítette ki az ACCOAST study (2013), mely az előkezelést, a prasugrel telítés szükségét vizsgálta angiográfiát megelőzően NSTEMI-ACS-ben, az iszkémiás végpontok szignifikáns különbsége nélkül, ugyanakkor megnövekedett major vérzési rizikó mellett. (105) STEMI esetében a diagnózis felállításánál elsőként választandó TAG lehet az akut PCI-t megelőzően (I osztály, A szintű evidencia, ESC Myocardial Revascularization ajánlás 2018). Elektív PCI esetén a prasugrel helyett ugyanakkor továbbra is a clopidogrel javasolt (I osztály, A szintű evidencia, ESC Myocardial Revascularization ajánlás 2018). (86)

A prasugrel és az újabb ADP receptor blokkoló a ticagrelor összehasonlítása ACS-ben a PRAGUE-18 studyban történt meg először (2016), 1230 beteget vontak be: nem volt szignifikáns különbség az iszkémiás végpontokban, sem a maior vérzéses szövődményekben, ugyanakkor a study-t idő elő befjezték és mindkét csoportban jelentős számú beteget váltottak át clopidogrelre az utánkövetés során, így a direkt összehasonlítást nagyban limitálták.(106) A következő, nagyobb esetszámú (4108 beteg) vizsgálat az ISAR-REACT 5 randomizált study keretében 2019-ben történt meg. A vizsgálatban 41,1% STEMI, 46,2 % NSTEMI, 12,7% instabil angina szerepelt és 84,1%-ban történt PCI. Az eredmények 1 éves utánkövetés után azt mutatták hogy az iszkémiás végpontok (halálozás: 4,5% vs. 3,7 %, HR: 1,23, AMI: 4,8 % vs. 3,0%, HR: 1,68, stroke: 1,1 % vs. 1,0%, HR: 1,17) a prasugrel csoportban szignifikánsan alacsonyabb számban fordulnak elő, míg a maior vérzéses események gyakorisága hasonló.(107) A külön STEMI-t vizsgáló substudy ugyanakkor nem mutatott szignifikáns különbséget a prasugrel és ticagrelor hatékonysága között sem a primer iszkémiás végpontokban (halálozás, stroke és stent trombózis), sem a maior vérzés előfordulásában az 1 éves utánkövetés során, ugyanakkor a rekurrens AMI ticagrelor mellett gyakoribb volt (5,3 vs. 2,8%, HR: 1,95, p=0,010).(108) A prasugrel az eredmények fényében preferált lett a ticagrelorral szemben ACS és PCI esetén (IIa osztály, B szintű evidencia, ESC ajánlás, 2023).(109) Ugyanakkor a 12 hónapon túl tartó kettős TAG részeként a magas iszkémiás és alacsony vérzéses rizikójú betegeknél továbbra is a ticagrelor után választandó. A 2014-ben publikált DAPT study (9961 beteg) során PCI-t követően a 30 hónapig adott DAPT (prasugrel+ASA betegek 35%-a, clopidogrel+ASA betegek 65%-a) szignifikánsan csökkentette a stent trombózist ill. a kardio- és cerebrovaszkuláris események számát szemben a 12 hónapig tartó DAPT-tal, ugyanakkor a maior vérzések számát növelte, ezzel egybehangozóan szignifikánsan a nem CV-mortalitást is.(110) Ugyanakkor az ACS-en átesett betegek alcsoportjában (posthoc alcsoport analízis) sem a nem CV-mortalitás, sem az összmortalitás nem mutatott szignifikáns eltérést.(111) Ennek megfelelően általánosságban nem, ugyanakkor a magas iszkémiás- és alacsony vérzésrizikójú betegcsoportban ajánlható a prasugrel 12 hónapon túli DAPT részeként (IIa osztály, A szintű evidencia). Ezt erősítette meg egy nagy esetszámú metaanalízis (2016) , melyben AMI-n átesett betegek 12 hónapon túli DAPT melletti adatait összesítették és az eredmények a fentebbi terápia esetén egyértelműen a megfelelő

rizikóprofilú betegek kiválasztása mellett szóltak.(112) Az EXTEND-DAPT study (2022) során viszont a korábbi DAPT study betegeit összevetették az amerikai regiszter évekkel később PCI-n átesett betegeivel, és az eredmények megkérdőjelezték a második generációs stentek melletti hosszú DAPT kezelés hatékonyságát. A DAPT study során a betegek 58%-a, míg a regiszterben szereplők közel 100%-a kapott 2. Generációs DES-t, emellett ráadásul a DAPT study betegei teljes rizikó-és akut eseményprofil tekintetében kevésbé tartoztak a súlyos betegek közé a regiszter betegeihez viszonyítva, utóbbiaknál komplexebb intervenciókat végezve. Az ismét súlyozott adatok az iszkémiás végpontok tekintetében nem mutatták a korábbi szignifikáns javulást DAPT mellett, ugyanakkor a maior vérzéses szövődmények a korábbihoz hasonlóan nagyobbak voltak. Ezen adatok jelentős, szignifikáns különbsége (real-world vs. study populáció) kérdéseket vetett fel a megtervezett, nagy volumenű study-k és azok eredményeinek a klinikai gyakorlatban történő átültetésének módjában. (113)

Antikoaguláns terápia mellett a prasugrel nem javasolt a fokozott vérzésrizikó miatt (III. osztály, C szintű evidencia, 2023), a DOAK-okkal történő vizsgálatok döntően elektív betegeken zajlottak, clopidogrel mellett.

A prasugrel kisebb fenntartó dózisa (5 mg) alkalmazására is történt de-eszkalációs vizsgálat (HOST-REDUCE POLYTECH-ACS), mely során ACS-t és stentimplantációt követően 1 hónapos 10 mg-os fenntartó kezelés után a vizsgálati csoport 5 mg-os dózist kapott. 1 éves utánkövetési eredmények szerint a kisebb fenntartó dózisú betegek között szignifikánsan alacsonyabb volt a vérzés, míg az iszkémiás események száma nem növekedett a kontroll csoporthoz viszonyítva.(114)

Ticagrelor

A ticagrelor (AZD6140) felfedezése amerikai és angol tudósok nevéhez kötődik, 2004-ben publikálták először kutatásukat. Hasonlóan a clopidogrelhez, prasugrelhez (tienopiridnek) egy ADP P2Y₁₂ receptor blokkoló, ugyanakkor más molekulacsaládba tartozik (un. cyclopentyltriazolopyrimidin), kötődése reverzibilis és nincs szüksége metabolikus aktivációra, direkt hatású.(115) Preklinikai in vivo eredményeik bizonyították, hogy a direkt reverzibilis ADP-P2Y₁₂ receptor antagonisták (a per os ticagrelor és az iv. cangrelor) effektív TAG gátlás révén hatékonyan előzik meg az artériás trombus kialakulását és trombolízis utáni reokklúziót. 100-400 mg dózisokban a

bevételtől számítva 2 órán belül lineáris farmakokinetikát mutatva egyformán elérte a szinte teljes TAG gátlást, mely hatás 24 órán keresztül fokozatosan csökkent.(116) 2006-ban történt az első vizsgálat clopidogrelhez viszonyítva, 200 beteg részvételével: 30 napon keresztüli különböző dózisú ticagrelor és a standard dózisú clopidogrel összehasonlítását végezték el TAG mérésekkel alátámasztva (optikai aggregometria, vérlemezkékben gazdag plazmából (PRP). A ticagrelor (100 mg) hatékonyabbnak és gyorsabbnak bizonyult a clopidogrelhez (75 mg) és az alacsonyabb dózisú ticagrelorhoz (50 mg) képest. Ugyanakkor a ticagrelor csoportban a minor vérzés előfordulása nagyobb volt és dyspnoe (10%, 100 mg mellett) is jelentkezett (mindkettő arányosan nőtt a ticagrelor alkalmazott dózisával). (117)

A nagy esetszámú (18.624 beteg), randomizált PLATO study (2009) során vizsgálták a ticagrelort clopidogrellel szemben ACS-ben. 180 mg-os telítő és 2x90 mg-os fenntartó ticagrelor dózis szemben a standard clopidogrel dózisokkal (300-600 mg telítő, 75 mg fenntartó). A ticagrelor szignifikáns mértékben csökkentette az iszkémiás végpontokat a clopidogrelhez képest (9,8% vs. 11,7%, HR: 0,84, $p < 0,001$) rövidtávon (1-30 nap) és hosszútávon (1 hónap – 1 év) is, hasonló mértékben a prasugrelhez, ugyanakkor a PCI nélküli, konzervatív csoportban is. Az ismert dyspnoe mellékhatás szignifikánsan nagyobb számban fordult elő, ugyanakkor 1 hét elteltével megszűnt. A mindenkor major vérzés előfordulása nem különbözött szignifikánsan (11,6% vs. 11,2 %, $p=0,43$), ugyanakkor a nem CABG-hez köthető major vérzés (4,5% vs. 3,8 % $p=0,03$) és a fatális intrakraniális vérzések száma (0,1% vs 0,01%, $p=0,02$) szignifikánsan nagyobb volt a ticagrelor csoportban. A vaszkuláris mortalitás (4,0 vs. 5,1 % $P=0,001$), és ebből következően az összmortalitás csökkenése is jelentős volt (4,5 vs. 5,9%, $P<0,001$) a ticagrelor javára.(118)

Az FDA 2011-ben hagyta jóvá a ticagrelor használatát ACS-ben. A jelenlegi ajánlások szerint (ESC-2023) elsőként választható ACS-ben, függetlenül, hogy invazív vagy konzervatív kezelést tervezünk (I osztály, B szintű evidencia). A 12 hónapnál hosszabb DAPT során a ticagrelor+ASA kombináció elsőként választandó a clopidogrel+ASA, illetve prasugrel+ASA kombinációval szemben a magas (IIa osztály, A szintű evidencia) és közepes (IIb osztály, A szintű evidencia) iszkémiás rizikóval (**3. táblázat**) és a nem magas vérzéssel rizikóval (**4. táblázat**) rendelkező betegeknél. A vérzéssel rizikó becslésére több pontrendszer is ajánlott: a PRECISE-DAPT score közepes mértékben

hatékony becslésre (szenzitivitás: 88%, specificitás: 60%, AUC: 0,75, klinikumban használt cut-off: 25).(119) A másik ajánlott rizikóbecslés az ARC-HBR kritériumrendszer (lásd **4. táblázat**). (120)

Az ajánlás alapját a randomizált PEGASUS TIMI-54 (2015) nagy esetszámú study adja (21.162), ahol a ticagrelor 90 mg és 60 mg-os dózisban alkalmazták ASA mellett 1-3 év között, AMI és stentimplantáció után. (121) A kisebb dózis mellett szólt, hogy 1 év után elegendő stent endothelizációt követően és az akut szakasz után kisebb az esély a trombotikus eseményekre, másrészt a vérzési rizikó csökkentése, ami a hosszú DAPT során mindig fennáll, harmadrészt a 60 mg-os ticagrelor hatékonyabbnak bizonyult a PFT-k során a clopidogrellel szemben. (122) Mindkét dózisu szignifikánsan csökkentette az iszkémiás végpontok előfordulását az ASA monoterápiához képest (90 mg 7,85% vs 9,04%, HR: 0,85, p=0,008, 60 mg 7,77% vs. 9,04%, HR: 0,84, p=0,004), ugyanakkor a maior vérzések száma mindkét esetben növekedett (90 mg 2,60%, 60 mg 2,30%, vs. 1,06%, mindkét dózissnál p<0,001) a 60 mg-os dózissnál alacsonyabb számban. Bár a 2 ticagrelor dózis hatása és biztonságossága között nem volt szignifikáns különbség, a számok tekintetében (NNT CV halálozás, AMI és stroke tekintetében 60 mg: 78 vs. 90 mg: 84; NNH TIMI maior vérzés tekintetében 60 mg: 80 vs. 90 mg: 64) az alacsonyabb dózis kedvezőbb lehet az 1 éven túli terápiára. Ugyanakkor az NNT és NNH hasonló számai azt mutatják, hogy a maior vérzéssel kapcsolódó rizikó a terápia hasznossága mellett megmarad, még AMI-t követő meghosszabbított kezelés esetén is, így ez a fajta DAPT gondosan megválasztott rizikóprofil mellett ajánlott.(123)

Ugyanakkor a de-eszkalációs stratégia ticagrelorról a „gyengébb” hatású (így mellékhatású) clopidogrelre is megtörténik a klinikumban. Ezen stratégia választása általában a vérzési rizikó (lásd **4. táblázat**) csökkentését célozza meg (akár egy antikoaguláns terápia elindítása miatt is). ACS-t és stentimplantációt követően a TALOS-AMI (124) és a TOPIC (125) vizsgálat esetében is 1 hónapot követően a betegek egy csoportját clopidogrel+ASA kombinációra váltották át a ticagrelor+ASA kombinációról. Az 1 éves kontrollnál mindkét vizsgálatban az iszkémiás és vérzéses végpontok is szignifikáns csökkenést mutattak a kontrollcsoporthoz (ticagrelor+ASA) képest.

Azokban az esetekben, ahol a trombózis rizikó nagyobb (lásd **3. táblázat**) ott a fentebbiekkel ellentétben az eszkalációs stratégia jöhet szóba. Trombocita aggregáció mérő eszközzel (PL-12) történt randomizált vizsgálat (PATH-PCI) során, stabil koronária

szűkület utáni PCI-t követően, ahol a vizsgálati csoportban az aggregációs mérés szerint szignifikánsan magas trombocita aktivitás mutatkozott a clopidogrel mellett, ott ticagrelor +ASA kombinációra álltak át. Ezzel szemben a normális aktivitás esetén maradt a clopidogrel+ASA terápia (126) A kontroll csoportban is clopidogrel+ASA szerepelt. 6 hónapos utánkövetés során szignifikáns nettó klinikai haszon eltérés mutatkozott a vizsgálati csoport javára (iszkémiás végpontokban csökkenés, maior vérzésben pedig nem volt különbség).

3. Táblázat Iszkémiás rizikó

Magas és mérsékelt trombólziskockázat. Összefüggés van a koszorúsér betegség kiterjedése és a kockázat között. Ezenkívül a társbetegségek és a PCI során alkalmazott stentek száma, technikai részletek és a revaszkularizációs anamnézis is számít.(33)

Magas trombólziskockázat	Mérsékelt trombólziskockázat
Komplex koszorúér-betegség (CAD) és legalább 1 kritérium	Nem komplex koszorúér-betegség (CAD) és legalább 1 kritérium
Kockázati tényezők	
Cukorbetegség, amely gyógyszeres kezelést igényel	Cukorbetegség, amely gyógyszeres kezelést igényel
Korábbi szívinfarktus (MI)	Korábbi szívinfarktus (MI)
Bármilyen multivaskuláris koszorúér-betegség (CAD)	Krónikus vesebetegség (CKD) GFR-rel: 15–59 ml/perc/1,73 m ²
Polivaskuláris betegség (CAD és/vagy perifériás artériás betegség, PAD)	Polivaskuláris betegség (CAD és/vagy perifériás artériás betegség, PAD)
Perzisztáló (1 évnél hosszabb) vagy felgyorsult (új elváltozás 2 éven belül) CAD	
Egyidejűleg fennálló szisztémás gyulladásos betegség (pl. HIV, SLE, krónikus ízületi gyulladás)	
Krónikus vesebetegség (CKD) GFR-rel: 15–59 ml/perc/1,73 m ²	
Technikai szempontok	
Legalább 3 beültetett sztent	
Legalább 3 lézió kezelése	
Teljes sztenthossz >60 mm	
Komplex revaszkularizációs előzmény (pl. főtörzs, bifurkációs sztentelés >2 sztenttel, krónikus koszorúér okklúzió, "last remaining vessel")	
Sztent trombólzis előzménye thrombocyta-gátló kezelés mellett	

4. Táblázat Vérzéses rizikó

ARC-HBR kritériumok, 1 major vagy 2 minor rizikófaktor megléte esetén fokozott vérzéses rizikó állhat fenn PCI utáni kettős TAG esetén. (120)

Fő (Major)	Kisebb (Minor)
≥75 éves életkor	
Hosszú távú orális antikoaguláns kezelés tervezése	
Súlyos vagy végstádiumú krónikus vesebetegség (CKD) (GFR <30 ml/perc)	Mérsékelt CKD (GFR 30-59 ml/perc)
Hemoglobin <11 g/dl	Hemoglobin 11-12,9 g/dl férfiaknál és 11-11,9 g/dl nőknél
Spontán vérzés, amely kórházi kezelést vagy transfúziót igényelt az elmúlt 6 hónapban, vagy ismétlődő vérzés	Spontán vérzés, amely kórházi kezelést vagy transfúziót igényelt az elmúlt 12 hónapban, de nem felel meg a fő kritériumnak
Jelentős alacsony trombocitaszám (<100x10 ⁹ /l)	
Krónikus vérző bélbetegség	
Májbetegség portális hipertóniával	Hosszú távú NSAID- vagy szteroidkezelés
Aktív rosszindulatú daganat (nem tartalmazza a nem melanómás bőrrákot) az elmúlt 12 hónapban	
Korábbi spontán agyvérzés (ICH) vagy TIA	Bármilyen ischaemiás stroke az elmúlt évben, amely nem felel meg
Korábbi traumás ICH az elmúlt 12 hónapban	
Súlyos vagy mérsékelt traumás agyvérzés az elmúlt 6 hónapban	
Mérsékelt vagy súlyos vérzés kettős thrombocyta-gátló kezelés (DAPT) alatt	
Nagy műtét vagy jelentős trauma az elmúlt 30 napon belül vagy a PCI előtt 6 hónapon	

I/3. Trombocitafunkciót mérő eszközök (platelet function test - PFT eszközök)

Az első PFT-t több mint 100 évvel ezelőtt 1910-ben végezte el egy amerikai orvos WW. Duke aki leírta, hogy a trombociták részt vesznek a véralvadásban és 3 esetet prezentálva bemutatta a vérzési idő mérését is. (127)

Az 1960-as évek elején végezte Gustav V Born német tudós az első in vitro aggregometriás méréseket fény transzmissziós (Born) aggregométerrel (LTA), mely során különböző aggregációt beindító anyagokat (ADP, arachidonsav, kollagén, trombin, TXA2, ristocetin) adtak a trombocitában gazdag plazmához (platelet rich plasma - PRP). A PRP elkészítése teljes vérből centrifugálással történik, majd pipettával 37 C fokra melegített küvetta juttatjuk. A küvetta egy fényforrás és egy fotocella között helyezkedik el. A PRP önmagában nem sok fényt enged át, ugyanakkor valamilyen agonistát adva hozzá beindítja a trombocitaggregációt, a minta tisztább lesz és így több fényt enged át, melyet a másik oldalon egy fotocella érzékel és a fényáteresztés változását grafikus formában az idő függvényében jeleníti meg. Az LTA a PFT-k terén „gold standard” lett, ugyanakkor nagy mintaigényű, több preanalitikus változót is figyelembe kell venni (a beteg étkezését: pl. rendszeres zsíros étkezés után a chilomikron jelenléte a plazmában megnő, mely megváltoztatja a fototranszmissziót; a trombocitaszámot: $200-400 \times 10^9$ az ideális, alacsonyabb és magasabb szám is befolyásolhatja a mérési eredményt; továbbá fiziológiás Ph szintet; a fibrinogén szintnek az előre meghatározását a plazmában; szobahőmérsékleten történő mintatárolást), emellett időigényes, manuális a mintafeldolgozás és a teszt elvégzése is képzett személyzetet igényel. A legnagyobb hátránya, hogy csak transzlucens (fényáteresztő) sejtszuspenziókon alkalmazható (mint pl. a PRP), a teljes vér, melyet egy egyszerű vérvétel során nyerünk, azonban nem ilyen tulajdonságú, nem téve lehetővé így egy mindennapi, gyors véranalízist. A PRP elkészítése 15-30 percig tart, mely során ráadásul (a plazma és a vörösvértestek szétválasztásánál) bizonyos vérlemezkék kisselektálódhatnak a vörösvértestek közé (mely pl. hematológiai rendellenességek esetén vezethet hamis diagnózishoz), illetve pl. a trombociták is aktiválódhatnak szintén megváltoztatva az eredményeket. Az LTA-nak manapság inkább a hematológiában, a ritkább, vérlemezkéket érintő genetikai betegségek diagnosztizálásában van szerepe. (128)(129)

1979-ben David C Cardinal és Roderick J Flower brit kutatók fejlesztették ki és írták le az első méréseiket az un. elektromos impedancia aggregométerrel. Vizsgálataikat

elektronmikroszkóppal ellenőrizték, mely során a trombociták monolayert képeznek a teljes vérrel kapcsolatba kerülő mérőelektrodákon, agonista hozzáadása nélkül ugyanakkor nem történik további interakció, a két elektróda közötti elektromos vezetés állandó marad. Agonistát hozzáadva viszont a monolayer réteghez további trombociták tapadnak, fokozatosan beborítva az elektrodákat, így rontva köztük az elektromos vezetést, tehát fordított arányban növelve az impedanciát, melynek változása aztán bármilyen elektromos eszközön ábrázolható. A méréseiket összehasonlítva a turbidometriás (optikai) vizsgálatokkal (LTA), a korábban hozzáadott agonistákkal hasonlóan megbízható eredményeket kaptak. Ezen felül PRP mellett teljes véren is vizsgálták az új eszközt, szintén hasonlóan jó adatokkal, így már a betegágy melletti mérés (ún. bed-side test) is lehetővé vált, melynek nagy gyakorlati jelentősége van.(130) Ilyen impedancia aggregométer az általunk használt Multiplate-Analyzer (részletesen lásd később).

Teljes vér elemzéséhez a teljes felsorolás nélkül több egyéb rendszer is alkalmas: VerifyNow Assay, PFA 100/200 rendszer, Global Thrombosis Test (GTT), Áramlás Citometria, Plateletworks, Thrombelastograph PlateletMapping System, Impact cone and platelet analyzer. (131)

A saját laboratóriumunkban több vizsgálatához is használt VerifyNow Assay az LTA-hoz hasonlóan fényáteresztő képesség megváltozását méri, ugyanakkor bed-side tesztként funkcionál, azaz a betegtől direkt kémcsőbe levett teljes vérrel dolgozik. A clopidogrel hatás méréséhez használt reagens ADP-t tartalmaz, mely méréskor aktiválja a trombociták P2Y₁₂ receptorát (a másik ADP receptor (P2Y₁) a szelektív mérés érdekében egyidejűleg le van blokkolva a reagens másik komponensével, prosztaglandin E₁-el). A mérés során fibrinogénnel borított gyöngyök vannak a rendszerben, melyekhez az aktivált trombociták a GPIIb/IIIa (fibrinogén) receptorról kapcsolódnak, kitapadnak, ezáltal a fényáteresztő képesség megváltozik (aggregáció esetében fokozódik), melyet a készülék mér. Az eredmény PRU-ban (P2Y₁₂ Reaction Unit), vagy százalékos formában jelenik meg.(132)

II. Célkitűzések

Az akut koronária szindróma (ACS) kezelésében jelenleg a szívkatéterezés és a perkután koronária intervenció (PCI) szerepel elsőként választandó terápiaként. A koszorúsérbe implantált stent mint idegentest ugyanakkor triggerként játszik a hemosztázis megindításában (trombociták, primer hemosztázis), és a trombocita aggregáció gátlása (TAG) nélkül stent-trombózishoz ill. további szövődményekhez (reinfarktus, malignus aritmia, hirtelen szívhalál, szívelégtelenség) vezethet. Jelenlegi ajánlások világszinten általánosságban a potensebb vérlemezke gátlókat (prasugrel, ticagrelor) részesítik előnyben ACS-ben stentimplantációt követően. Ennek oka elsősorban a primer vizsgálatokban (TRITON-TIMI 54 és PLATO) a clopidogrellel szembeni alacsonyabb iszkémiás szövődményráta lehet.(57)

Utóbbi egyik lehetséges oka a szignifikánsan nagyobb gyakoriságú un. clopidogrel rezisztencia előfordulása a DAPT kezelés során. A háttérben a clopidogrel adása ellenére is megmaradó magas trombocita aktivitás (high platelet reactivity – HPR on clopidogrel) állhat. A HPR előfordulása a betegpopulációban rizikófaktorok alapján valószínűsíthető (krónikus vesebetegség, obezitás, diabetes mellitus stb.), ugyanakkor a clopidogrel kezelés melletti gyakoribb kimutathatósága a többi P2Y₁₂ receptor blokkolóhoz képest az eltérő biohasznosulás miatt is lehet. A HPR a trombotikus szövődmények egyik független prediktorának számít (DAPT study, nagy volumenű metaanalízis).(113)

(133)Az utóbbi során több mérőeszközt is érintett a vizsgálat, clopidogrel terápia alatt.

Azonban a clopidogrel klinikai használata összességében gyakoribb a potensebb blokkolók alkalmazásánál: konzervatív kezelés során (PCI nélkül); elektív PCI esetén; antikoaguláns melletti PCI alkalmával is elsőként választjuk. A betegek karakterisztikája, mely a trombózis- és vérzésrizikót befolyásolja szintén széles spektrumon mozog, sokszor egymással átfedésben. Ezeket a tényezőket a gyógyszerválasztás szempontjából figyelembe kell venni, itt lehet szerepe a magas vérzési és alacsony trombózis rizikó esetén ACS-t követően a kevésbé „hatékony” clopidogrelnek is, mely antitrombotikus hatását trombocitaaggregáció gátlás mérés során (TAG-mérés), bed-side mérőeszközzel lehet igazolni egy adott betegnél, az esetlegesen fennálló HPR kimutatásával. A TAG-mérés ajánlás szinten ugyanakkor csak speciális esetekben javasolt. Ennek okai az eddigi

eltérő vizsgálati eredmények is lehetnek a TAG-mérés alapján történő gyógyszerbeállítás és a klinikai szövődmények előfordulásának vonatkozásában.

A vizsgálataink így a TAG-méréssel kapcsolatban felmerülő alábbi kérdéseinkre /célkitűzéseinkre fókuszáltak:

1. A TAG-mérés során a HPR laboratóriumi meghatározásának eddigi lehetséges hibái, pontatlanságai:

befolyásolják-e egyéb, eddig nem vizsgált tényezők a HPR pontos meghatározását a laboratóriumban? A Multiplate bed-side mérőeszköz további standardizálása a mérések lehetséges hibáinak kiküszöbölése érdekében.

2. A HPR és a TAG hatékonyságának napszaki variabilitása lehetséges? Létezik talán egy eddig figyelmen kívül hagyott „optimális időpont” a vérvételre és a TAG-mérés elvégzésére? (Multiplate eszközzel - TROPICAL-ACS-Substudy)

3. A Multiplate-eszköz gyakorlati szintű bemutatása, az 1. pontban felvázolt, újított standardizálásunk szerint ACS esetén, betegágy mellett, a klinikumban: egy egyedi, komplex eset prezentálása a trombocitaaktivitás-, trombocitaszám mérés és a stentimplantáción átesett szívinfarktusos beteg kórtörténetén keresztül

1. kérdés kiegészítés:

A kérdésfelvetést egy korábbi gyógyszerelési szabályozás apropója is szolgáltatta: az infarktuson és stentimplantáción átesett betegeknél a 12 hónapig tartó standard kettős gátló kezelés (DAPT) ASA+clopidogrel volt Magyarországon.

A clopidogrel rezisztencia megállapítására intézetünkben rutinszerűen TAG méréseket végeztünk (átlag 200 mérés/év). Rezisztencia esetén lehetőség volt az ASA melletti tienopiridint átváltani a potensebb prasugrelre, ugyanakkor rezisztencia hiányában tovább maradt a clopidogreles kezelés. A mérésekhez a bed-side Multiplate rendszert használtuk.

Megfigyelésünk szerint a vérmintákból kimutatható clopidogrel rezisztenciát a laboratóriumi mérés során külső tényezők is befolyásolhatták, így a különböző rezisztencia eredmények miatt hatással lehettek közvetve a betegek rizikó stratifikációjára és további terápiájára.

2. kérdés kiegészítés:

A trombocitaaggregáció gátlás különböző típusú gyógyszerkombinációkkal és különböző terápiás időtartamokkal történik. A hatékony aggregációgátlás több tényező függvénye, melyben a trombocita aktivitás mértéke meghatározó szereplő.

A vizsgálatunk a ACS-n és stentimplantáción átesett betegek akut szakaszt követő kettős gátlókezelés (ASA+clopidogrel vs. ASA+prasugrel) melletti trombocita aktivitásra és annak 24 órán keresztüli lehetséges váltakozására irányult.

A trombocita aggregáció diurnális ritmus szerinti változását már korábbi vizsgálatok során igazolták. Eszerint 24 óra alatti - TAG kezelés nélküli - aktivitás nem állandó, egyfajta ingadozást mutat és a reggeli órákban (6-9 a.m) szignifikánsan megnövekszik a többi napközbeni értékhez képest. Ez az összefüggés alapot szolgáltatott azoknak korábbi megfigyeléseknek és vizsgálatoknak, melyek szerint az akut CV-események előfordulása a reggeli órákban magasabb.(134) (135) Emellett több vizsgálat történt a tartós kettős TAG kezelés másik résztvevőjének az ASA hatásának kimutatására, mely során igazolódott, hogy a 24h-s intervallum végére az ASA hatása csökken és a trombocita aktivitás fokozódik.(136) (137) Így merült fel a kérdés a tienopiridnek 24 órás hatásával kapcsolatban, mely tekintetben az eddigi adatok meglehetősen hiányosak és csak néhány kisebb esetszámú vizsgálat történt.(138) (139)

Ugyanakkor ACS-t és PCI-t követően, tartós clopidogrel, illetve prasugrel terápia összehasonlításával, nagy esetszámú vizsgálat korábban nem volt.

A randomizált TROPICAL-ACS study keretében történt TAG mérésekből végzett prespecifikus analízis nagy esetszámú betegcsoport vizsgálatát tette lehetővé a 24 órás diurnális ritmusra vonatkozóan.

III. Módszerek

III/1. Módszerek

A Multiplate mérőrendszer bemutatása

A rendszer egy fémstent és a vér interakcióját modellezi. A Multiplate eszköz egy betegágy melletti elektróda aggregométer mely impedanciaváltozás mérése alapján mutatja a trombocitaaggregáció mértékét. Az impedanciaváltozás a mérőelektródán jön létre, mely a beteg vérért tartalmazó mérőcellában helyezkedik el. A mérőelektróda modellezi a kobaltkróm stentet mely a vérrel érintkezve interakcióba lép a trombocitákkal és az aktiválódó, az elektróda felszínén megtapadó és aggregálódó trombociták mennyiségétől függően növekszik az elektródaimpedancia. Ennek a mértéke jelenik meg aggregációs egységekbe (U) konvertálva a monitoron az idő függvényében, egy aggregációs grafikont kirajzolva. A trombocita aktivitás mértékét a görbe alatti terület (AUC) reprezentálja. A mérés ideje egységesen 6 perc. Meghatározott cutoff érték esetén beszélhetünk magas trombocita aktivitásról (≥ 46 U, HPR), < 19 U értéknél pedig alacsony trombocita aktivitásról (LPR), előbbi egyértelműen megnövekedett stent trombózis-, utóbbi pedig emelkedett vérzés rizikót jelent egy nagyszámú beteget, több study-t magában foglaló metaanalízis szerint (utóbbi a Multiplate mellett más mérőeszközöket is magában foglalt különböző mérési egységekkel, clopidogrel terápia mellett) (133) A Multiplate esetén a fentebbi határozott értékeket fogadták el a trombotikus/vérzéses rizikó igazolására.(140)

A mérés szobahőmérsékleten történik, a standard mennyiségű vérminta a betegektől levett teljes vérből, hirudinnal antikoagulált csőből kerül a mérőcellába. A hatékonyabb mérés miatt a vérmintát meghatározott mennyiségű 0,9%-os NaCl-lal hígítjuk és a trombociták stimulálására, az egész reakció beindítására egységes mennyiségű és koncentrációjú ADP-t adunk a vérmintához. Az ADP a tienopiridnek (clopidogrel, prasugrel) által irreverzibilisen gátolt trombociták felszínén található P2Y₁₂ receptor agonistája, így a trombociták egyik aktivátora. A méréshez szükséges komponensek standard mennyiségét a Multiplate eszközzel szabályozható elektromos pipetta biztosítja.(141) (140) Számos korábbi vizsgálat igazolta korábban a Multiplate eszköz eredményességét a klinikai kimenetel meghatározásának tekintetében.(142) (143)

A kísérlet megtervezése, kivitelezése

Három lehetséges mérést befolyásoló tényezőt vizsgáltunk. Az első a vérvételtől a mérésig eltelt idő. A Multiplate eszközt gyártó cég szerint a méréshez 3 óra áll rendelkezésre.(141) (144) A tapasztalatok alapuló megfigyelésünk azonban azt mutatta, hogy a mérést követően órákkal később a HPR diagnosztizálásának esélye egyre kisebb. Ezért ugyanazon betegről származó vérmintát különböző időpontokban vizsgáltunk (0 min, 30 min, 60 min, 120 min, 240 min). A kérdésfelvetésünk az volt, hogyan befolyásolja a vérvételtől eltelt idő a mérés eredményét?

A második a méréshez trombocita triggerként használt standard koncentrációjú és mennyiségű ADP-reagens tárolási ideje, szavatossága. A gyártó szerint a lefagyasztva tárolt ADP-reagens 2 hónapig felhasználható. Azonban 1 ADP-reagens mennyiségből 5 TAG mérés végezhető ezért kevesebb mérésszám esetén is lehetőség van a reagens tárolására: az egyszer felolvasztott reagens hűtőben (2-8 C fok között) tárolandó és maximum 7 napig használható fel. A kérdésfeltevésünk az esetleges mérési hibákra vonatkozott, melyek a hűtőben tárolt reagens használatából adódhatnak. Az esetleges TAG mérési eredmények közötti különbségre ugyanazon betegnél a frissen felolvasztott majd azonnal felhasznált, illetve a felolvasztott majd néhány napig 2-8 C fok között tárolt ADP reagens alkalmazásával. Így a második mérési időpontunknál (30 min-nél) 3 különböző szavatosságú ADP-reagenssel egyidejűleg 3 mérést végeztünk: frissen felolvasztott fagyasztóban tárolt (<20 nap) reagenssel (mint a többi időpontban végzett mérésnél), 3-5 napja hűtőben (2-8 C fok) tárolt és „negatív kontroll” -ként 8-13 napig hűtőben (2-8 C fok) tárolt reagenssel.(141)

A harmadik vizsgált tényező a vérmintában gyakran jelenlévő antikoaguláns lehetséges szerepe a mérési eredmény befolyásolásában. A gyártó ebben a kérdésben nem foglalt állást korábban. A miokardiális infarktus után kedvező eredményeket mutató és ezért a kórházi körülmények között gyakran alkalmazott LMWH-t, az enoxaparint vizsgáltuk. A kérdésfelvetésünk a különböző koncentrációban jelen lévő enoxaparin hatására vonatkozott, milyen mértékben befolyásolhatja a TAG mérés eredményét? A mérést a sorozatunkban 60 min-nél így ugyanazon beteg véréből egyidejűleg háromszor is elvégeztük: alapmérésként enoxaparin hatás nélkül, ill. profilaktikus (0.3 IU/mL) és terápiás (0.6 IU/mL) enoxaparin koncentráció mellett. A vérvételi csőhöz 10 min

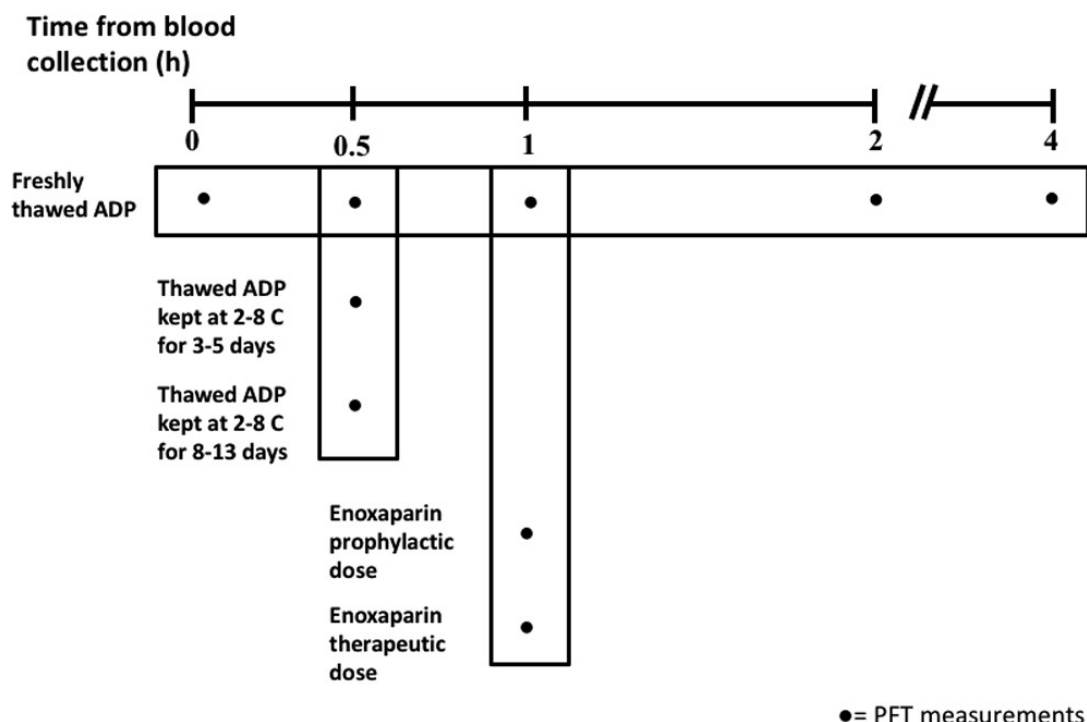
elteltével 1:100-as hígításban utólag hozzáadott enoxaparin mennyiségét anti-Xa mérés segítségével (Technochrom anti-Xa; Technoclone GmbH, Bécs, Ausztria) és a vizsgált vérmennyiség alapján előzetes számítások révén határoztuk meg.

A prospektív, egycentrumos vizsgálatunk során clopidogrellel kezelt (> 5 napos terápia) és clopidogrel naiv betegeket válogattunk, 100 mg ASA terápia mellett. A betegkarakterisztikát az alábbi táblázat mutatja: **5. táblázat** A vizsgálati tervet az alábbi ábra foglalja össze: **5. ábra**

5. Táblázat A vizsgált betegek jellemzői

Age, years (SD)	65 (11.84)
Male gender, n (%)	12 (60)
Acute coronary syndrome, n (%)	5 (25)
Stable angina, n (%)	9 (45)
Smoking, n (%), current smoker, n (%)	5 (25), 4 (20)
Hypertension, n (%)	19 (95)
Diabetes INS/OAD/DIET, n (%)	5 (25), 2 (10)/2 (10)/1 (5)
Prior MI, n (%)	4 (20)
Prior PCI, n (%)	5 (25)
Prior stroke, n (%)	2 (10)
Prior CABG, n (%)	1 (5)
PAD, n (%)	1 (5)
Clopidogrel treatment, n (%)	11 (55)
Aspirin treatment, n (%)	20 (100)
Baseline total cholesterol, mmol/L (SD)	4.78 (1.68)
Baseline serum creatinine, mmol/L (SD)	84.40 (29.15)
Baseline leukocyte count, G/L (SD)	7.77 (3.14)
Baseline hemoglobin, g/dL (SD)	135.40 (15.38)
Baseline platelet count, G/L (SD)	207.80 (48.71)

Abbreviations: CABG, coronary artery bypass grafting; DIET, dietary; INS, on insulin treatment; MI, myocardial infarction; OAD, on oral antidiabetic treatment; PAD, peripheral arterial disease; PCI, percutaneous coronary intervention; SD, standard deviation.



5. ábra A vizsgálat megtervezése

Ugyanazon betegtől származó vérmintát különböző időpontokban vizsgáltunk (0 min, 0,5 óra, 1 óra, 2 óra és 4 óra) minden esetben friss ADP reagenssel. Az első fél órában ezenkívül fagyasztoóban 3-5 napig, illetve 8-13 napig tárolt és felolvasztott ADP reagenssekkel. Az 1 órában profilaktikus és terápiás koncentrációjú enoxaparin hozzáadása mellett, friss ADP reagenssel. A fekete pontok a TAG méréseket jelölik.

Statisztika

A folyamatos változókat átlag $\pm$ szórásként, a kategórikus változókat gyakorisággal és százalékkal ábrázoltuk. A folytonos változók normál eloszlásának meglétét vagy hiányát Kolmogorov-Smirnov tesztel vizsgáltuk. Normál eloszlás esetén a csoportokat ismételt mérés varianciaanalízissel hasonlítottuk össze. Nem Gauss-eloszlás esetén a nem paraméteres Wilcoxon-féle páros előjel rang tesztet végeztük el. A HPR aránybéli különbségeit kontingencia táblázattal és khí-négyzet próbával vizsgáltuk. A p érték $<0,05$ esetében volt szignifikáns minden vizsgálatnál. A statisztikai analízishez GraphPad Instat 3.00 Windows verziót használtunk (GraphPad Software, San Diego, California; www.graphpad.com).

III/2. Módszerek

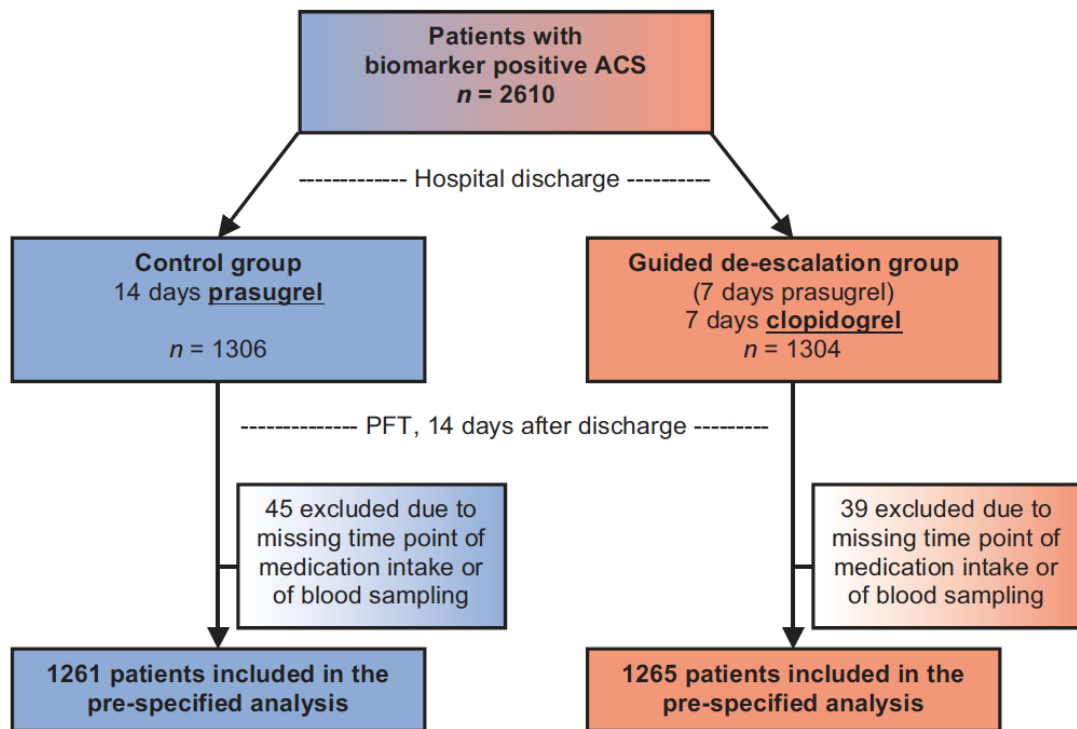
A TROPICAL-Study egy 2610 beteget magában foglaló multicentrikus, randomizált vizsgálat, mely során az ACS-ben stentelt betegeket két csoportba soroltuk. Az egyik csoportban (kontroll) a DAPT részeként a betegek ASA+prasugrel terápiában részesültek 12 hónapig. A másik csoportban (monitor) az akut szakasz (kórházi elbocsátás utáni 7 nap) és ASA+prasugrel terápiát követően a betegek ASA+clopidogrel kombinációval folytatták. A study során 1 alkalommal, a kórházi elbocsátás utáni 14. napon mindkét csoportnál TAG mérést végeztünk Multiplate mérőeszközzel. Ebben az időpontban már mindkét csoportnál kialakult a „steady-state” állapot a TAG gátló hatásuk tekintetében. A monitor csoportban HPR esetén (≥ 46 U) a betegek ASA+prasugrel kombinációra álltak át, hatékony TAG gátlás esetén maradt tovább az ASA+clopidogrel terápia. A kontroll csoportban történő mérés megfigyelés jelleggel történt.

A vizsgálatban a Multiplate-el ellenőrzött clopidogrel kezelés hatékonyságát és biztonságosságát hasonlítottuk össze a prasugrel kezeléssel ACS+PCI-t követő 12 hónapban.

Az eredmények a mérőeszközzel igazolt hatásos (non-HPR) és korai szakaszban átváltott clopidogrel terápia non-inferioritását igazolták a standard prasugrel terápiával szemben az elsődleges iszkémiás végpontok (CV-halálozás, AMI, stroke) tekintetében. A korábbi nagy volumenű study-kal ellentétben a vérzésemes szövődmények (BARC ≥ 2) között nem volt szignifikáns különbség a clopidogrel javára. Ennek egyik oka lehet jelen study-ban a trombotikus szövődmények elkerülésének előtérbe helyezése, így magas trombotikus rizikó (ez esetben Multiplate-tel igazol HPR) esetén a mindenkori prasugrelre történő váltás.

A study eredményeivel tehát egy biztonságos és gazdaságilag kedvező alternatívát kínál a clopidogreles DAPT terápia tekintetében az ACS+PCI akut szakaszát követő 12 hónapban. (145)

2526 beteg (a TROPICAL-ACS Study betegeinek 97%-a) vizsgálati adatai alapján végeztük a prespecifikus analízist (**6. ábra**), melyet a tienopiridin tabletta pontos bevételi idejének, a méréshez szükséges vérvétel időpontjának és az adott TAG mérések értékeinek ismerete tettek lehetővé. A betegjellemzőket a **6. táblázat** foglalja össze.



6. ábra A vizsgálat modellje.

A betegek kontroll csoportja ill. a monitor csoportban (1:1 randomizáció) a tervezett gyógyszerátvitel prasugrelről clopidogrelre (deeszkaláció). Trombocita aggregáció mérés (PFT) történt mindkét csoportban a hazabocsájtást követő 14. napon. A vérvétel idejének és a gyógyszer beszedésének hiányos ismeretei miatt nagyjából azonos számú beteget zártunk ki a prespecifikus analízisből. (145)

6. táblázat Az adatok betegszámában (n) és mellette %-ban, illetve átlagértékben (SD-vel) értendők.(146)

	Prasugrel group (n = 1,261)	Clopidogrel group (n = 1,265)	p-Value
Age, years	58.4 (10.2)	58.9 (10.0)	0.24
Male sex	987 (78.3)	1,004 (79.4)	0.53
Body mass index, kg/m ²	28.4 (5.0)	28.1 (4.5)	0.12
Previous percutaneous coronary intervention	177 (14.0)	169 (13.4)	0.64
Previous coronary artery bypass surgery	46 (3.7)	39 (3.1)	0.44
Previous myocardial infarction	147 (11.7)	136 (10.8)	0.49
Current smoker	570 (45.2)	575 (45.5)	0.99
Arterial hypertension	779 (61.8)	769 (60.8)	0.88
Hyperlipidaemia	510 (40.4)	525 (41.5)	0.86
Diabetes mellitus	279 (22.1)	234 (18.5)	0.03
Family history of coronary artery disease	456 (36.2)	411 (32.5)	0.054
Percutaneous coronary intervention for			
STEMI	703 (55.7)	705 (55.7)	1.0
NSTEMI	558 (44.3)	560 (44.3)	1.0
Access site			
Brachial	3 (0.2)	0 (0.0)	0.22
Femoral	515 (40.8)	500 (39.5)	0.80
Radial	743 (58.9)	765 (60.5)	0.73
No. of diseased coronary vessels			
1	663 (52.6)	643 (50.8)	0.68
2	329 (26.1)	348 (27.5)	0.72
3	269 (21.3)	274 (21.7)	0.98

Statisztika

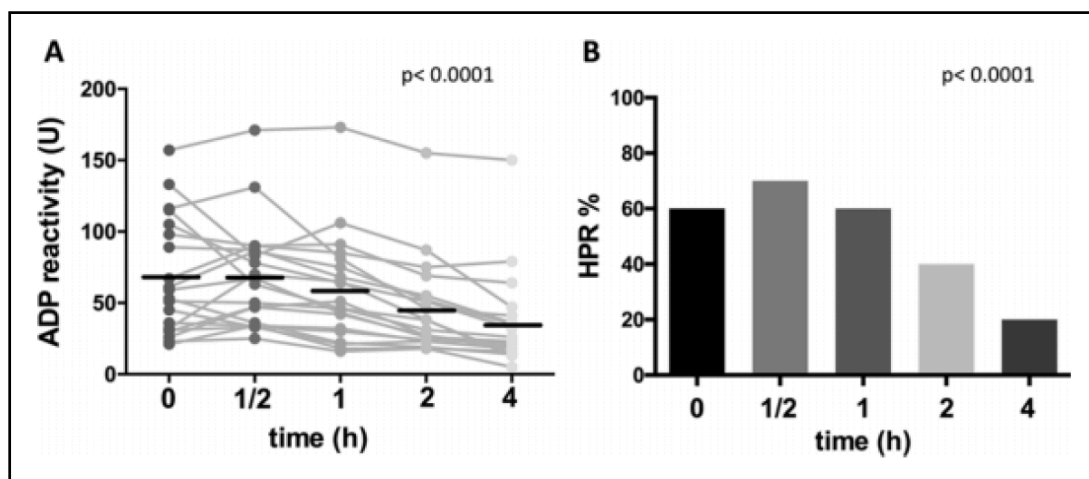
Az adatokat, mint átlagot és szórást ($\pm$ SD) normális eloszlású folytonos változókként ábrázoltuk (a normál eloszlást Kolmogorov–Smirnov teszttel és a görbék vizuális megítélésével igazoltuk). A medián értékek (25. és 75. percentilisekkel) nem normális eloszlású folytonos változókként szerepeltek. A TAG méréseket három időintervallumba csoportosítottuk (6-10 a.m., 10-12 a.m. és 12-7 p.m.) és a clopidogreles és prasugreles betegcsoportok összehasonlítását Mann-Whitney teszttel végeztük. A trombocita aktivitás diurnális ingadozásának összehasonlításához Kruskal–Wallis tesztet használtunk (Dunn’s poszt-teszttel kiegészítve). A kétoldali p-érték $<0,05$ -nél volt szignifikáns. Az adatfeldolgozáshoz SPSS rendszert (SPSS Inc., Chicago, Illinois, United States) és a Graph Pad Prism 5.0 -t (GraphPadSoftware Inc., La Jolla, California, United States) alkalmaztuk.

IV. Eredmények

IV/1. Eredmények

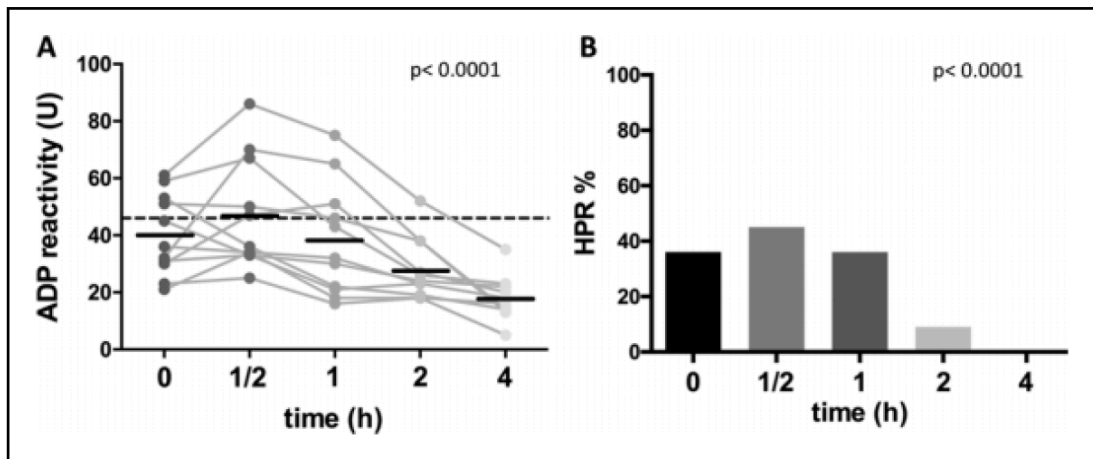
A kutatásunk során 2015 februárjában 20 beteg véreből (11 clopidogreles és clopidogrel nélkül) összesen 180 mérést végeztünk (9 mérés/beteg).

A vérvételtől a mérésig eltelt idő vizsgálata során az első 30 percnél egy kisebb emelkedés volt megfigyelhető a trombocita aktivitásban, majd 60 perc után egészen 240 percig szignifikáns csökkenés következett: 67 ± 40 U; 68 ± 37 U; 58 ± 37 U; 45 ± 33 U és 35 ± 33 U; $p < 0,0001$. Ennek megfelelően a HPR is változott, ami 30 percnél 70%-os majd 240 percnél 30%-os volt ($p < 0,0001$). (7.ábra A, B)

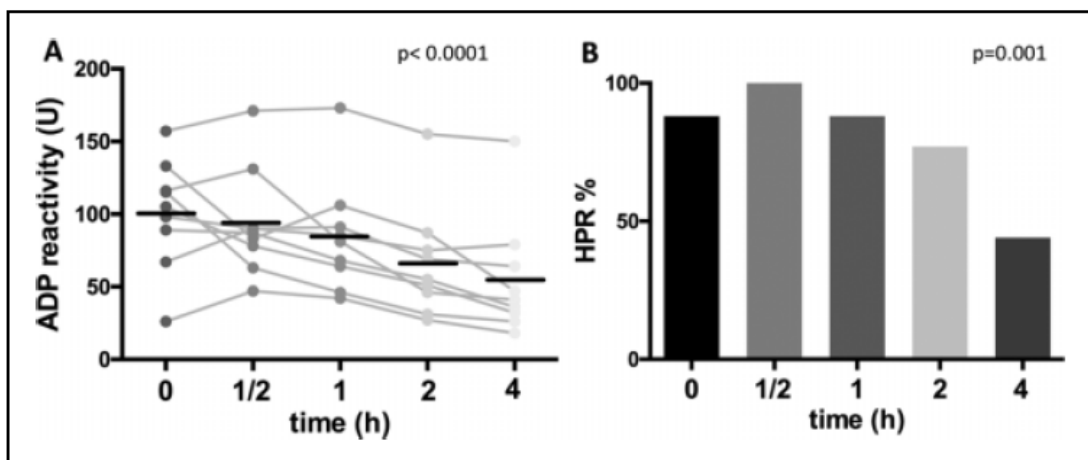


7. ábra A vérvételtől eltelt idő hatása az ADP-függő trombocita aktivitás mérési eredményeire (A), és a magas trombocita aktivitás (HPR) arányára (B). Az eredményeket Multiplate-ADP test értékekkel mutatjuk (U). A HPR definíciója a 46 U feletti érték.

A clopidogrellel kezelt és naiv betegek eredményei az aktivitást és a HPR arányát tekintve hasonlóak voltak, a clopidogreles csoportra jellemző 30 perces aktivitás csúccsal. (8. és 9. ábra)



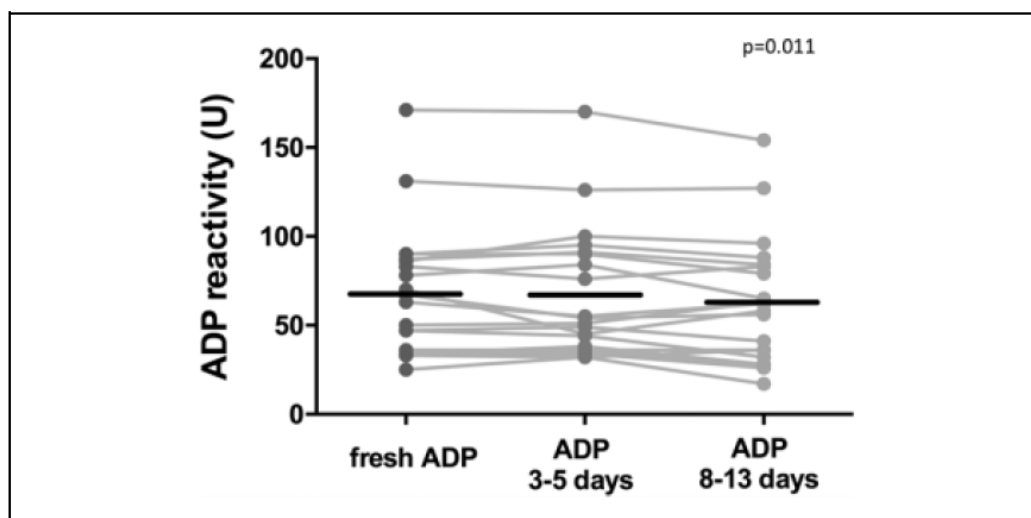
8. ábra A vérvételtől eltelt idő hatása az ADP-függő trombocita aktivitás mérési eredményeire (A), és a magas trombocita aktivitás (HPR) arányára (B) clopidogrellel kezelt betegeken. Az eredményeket Multiplate-ADP test értékekkel mutatjuk (U). A HPR definíciója a 46 U feletti érték.



9. ábra A vérvételtől eltelt idő hatása az ADP-függő trombocita aktivitás mérési eredményeire (A), és a magas trombocita aktivitás (HPR) arányára (B) clopidogrel-naïv betegeken. Az eredményeket Multiplate-ADP test értékekkel mutatjuk (U). A HPR definíciója a 46 U feletti érték.

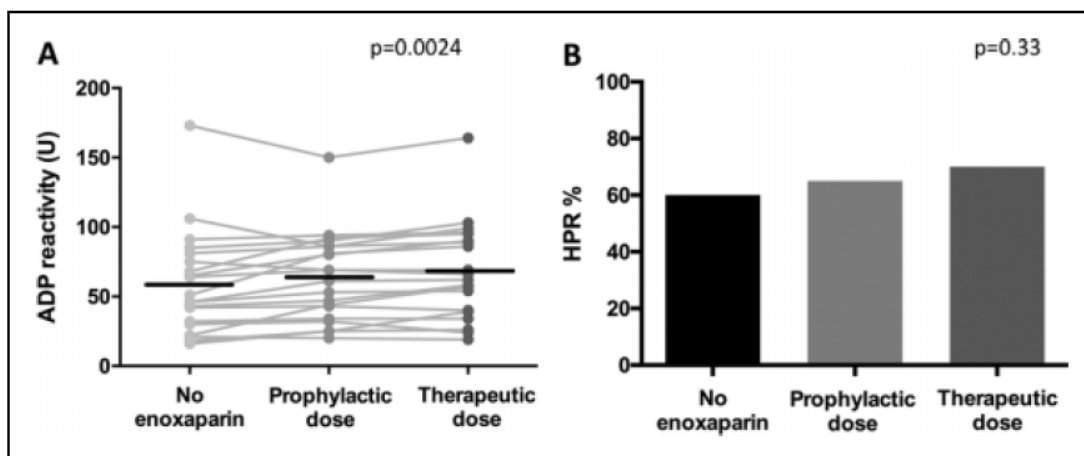
Az ADP-reagens szavatosságát és a trombocita aktivitás összefüggését tekintve kisebb mértékű, de szignifikáns különbség volt a frissen felolvasztott és a 8-13 napos reagensek között ($p=0,011$), ugyanakkor nem volt szignifikáns különbség a frissen felolvasztott és

a 3-5 napig hűtőben tárolt (2-8 C fok) reagensek között ($p=0,97$) (**10. ábra**) A HPR százalékos arányában nem volt szignifikáns eltérés a 3 reagens között ($p=0,23$)



10.ábra Az ADP-reagens stabilitásának hatása az ADP-függő trombocita aktivitás mérési eredményeire. Az eredményeket Multiplate-ADP test értékekkel mutatjuk (U).

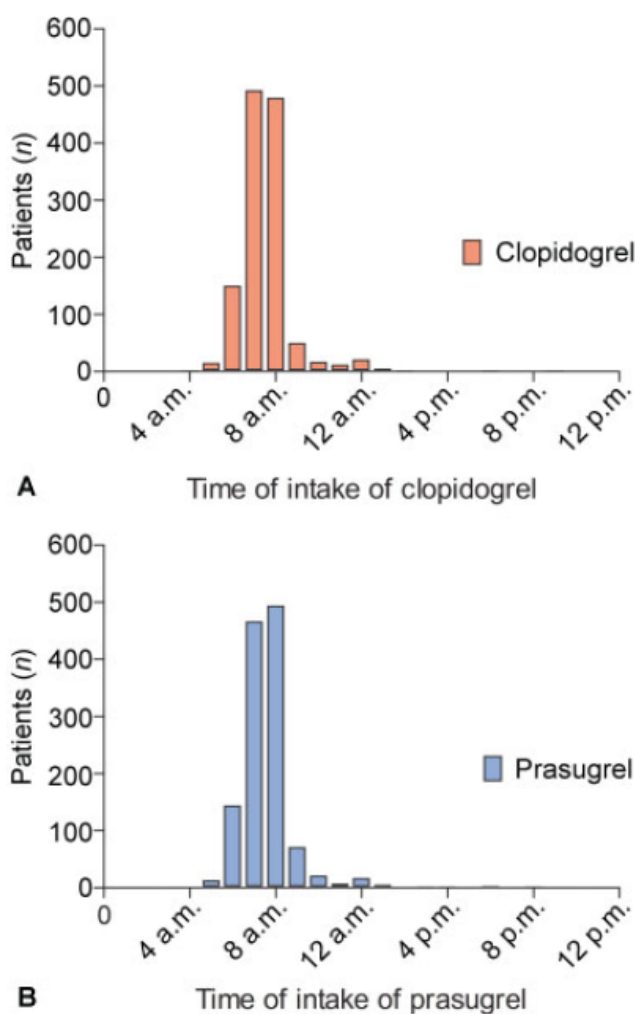
Az enoxaparin használata esetén kisfokú de szignifikáns aktivitás fokozódás volt megfigyelhető mindkét koncentráció mellett ($p=0,0024$) (**11. ábra A**), ugyanakkor a HPR arányának növekedése nem volt szignifikáns ($p=0,33$) (**11. ábra B**)



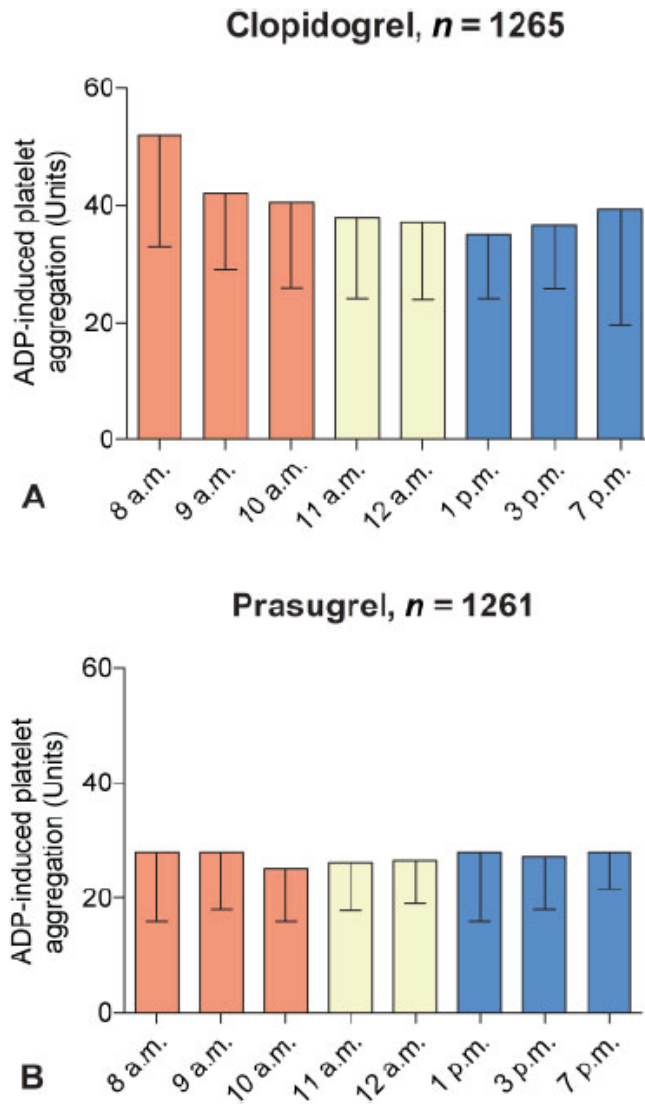
11. ábra A két eltérő enoxaparin koncentráció hatása az ADP-függő trombocita aktivitás mérési eredményeire (A), és a magas trombocita aktivitás (HPR) arányára (B). Az eredményeket Multiplate-ADP test értékekkel mutatjuk (U). A HPR definíciója a 46 U feletti érték.

IV/2. Eredmények

Az átlagos gyógyszerbevételi idő mindkét csoportnál hasonlóan reggel 8 óra volt (**12. ábra A és B**). (clopidogrel csoport 7:45 a.m. [7:00–8:00 a.m.] vs. prasugrel csoport 7:57 a.m. [7:00–8:00 a.m.], $p = 0,099$) A gyógyszerbevitel és a TAG mérés között eltelt átlagos időtartam sem tért el szignifikánsan egymástól (clopidogrel 2:20 óra [1:40–3:30 óra] vs. prasugrel 2:25 óra [1:40–3:20 óra], $p = 0,629$). (146)



12. ábra Az utolsó P2Y₁₂-inhibitor bevitelének ideje a clopidogrelt (A) és a prasugrelt (B) szedő betegek között. A betegek számát (n) ábrázoltuk az utolsó gyógyszer bevételi időpont függvényében (órák). A gyógyszer bevitelének időpontja hasonló volt mindkét csoportban ($p=0,099$), a betegek 95%-a hasonlóan a reggeli órákban (10 óra előtt) vette be a gyógyszerét mindkét csoportban. (146)



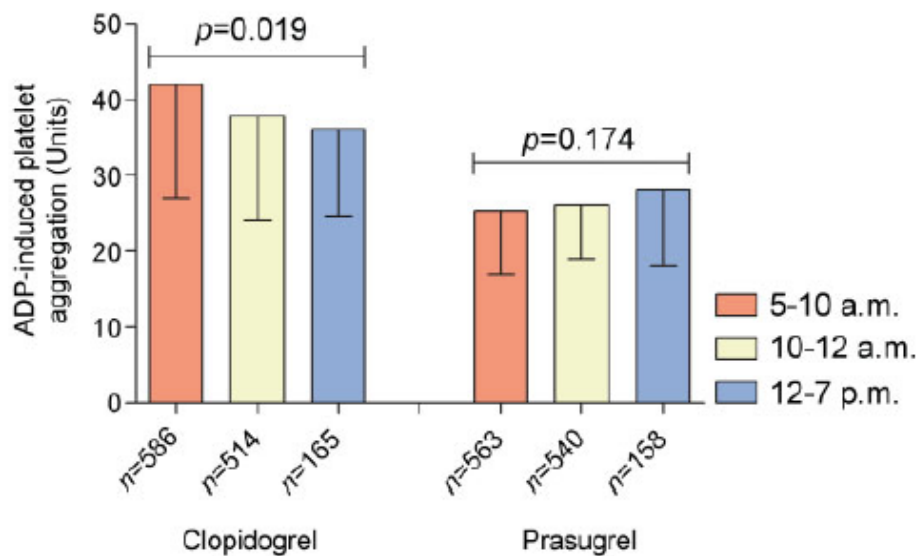
13.ábra Adenozin difoszfát (ADP) indukálta trombocitaaggregáció az idő függvényében. Trombocita aktivitási szintek (U) az idő függvényében (órák) clopidogrelt (A) és prasugrelt (B) szedő betegeken. Az adatok medián értékek és az interquartilis terjedelem értékei.(146)

A mérési eredményeket három időintervallumba soroltuk (5–10 a.m., 10–12 a.m. és 12–7 p.m.) A TAG gátlás mértéke szignifikánsan nagyobb volt a prasugrel csoportban minden időintervallumban a clopidogrel csoporthoz képest ($p < 0,001$). A HPR aránya a prasugrel csoportban 15% (188/1,261 beteg), míg a clopidogrel csoportban 40% (511/1,265 beteg, $p < 0,001$) volt. **(13. ábra)** (146)

A prasugrel mellett 24h-ig tartó stabil TAG gátlás volt tapasztalható szignifikáns diurnális variabilitás és reggeli csúcs nélkül ($p = 0,174$) **(14. ábra, jobb oldal)** A TAG

mérések medián és interquartilis terjedeleme értékei a mérési idő függvényében az alábbiak: 8 a.m.: 28 U (16–36 U), n = 37, 9 a.m.: 28 U (18–36 U), n = 168, 10 a.m.: 25 U (16–35 U), n = 358, 11 a.m.: 26 U (18–37 U), n = 382, 12 a.m.: 26 U (19–39 U), n = 158, 1 p.m.: 28 U (16–39 U), n = 69, 3 p.m.: 27U, (18–41 U), n = 76 és 7 p.m.: 28 U (21–44 U), n = 13. (146)

A clopidogrel hatása alatt a trombocita funkció szignifikáns diurnális ingadozást mutatott ($p = 0,019$) és 5-10 óra között szignifikánsan fokozott aktivitás volt mérhető a dél körüli értékekhez képest (10–12 a.m.) (42 U [27–64 U] vs. 38 U [24–56 U], $p < 0,05$) **(14. ábra, bal oldal)** A TAG mérések medián és interquartilis terjedeleme értékei a mérési idő függvényében az alábbiak: 8 a.m.: 52U(33–83U), n = 35, 9 a.m.: 42U (29–64U), n = 195, 10 a.m.: 41 U (26–62 U), n = 356, 11 a.m.: 38 U (24–55 U), n = 376, 12 a.m.: 37 U (24–62 U), n = 138, 1 p.m.: 35 U (24–56 U), n = 59, 3 p.m.: 37 U (26–70 U), n = 92 és 7 p.m.: 39 U (20–61 U), n = 14. (146)



14. ábra ADP-indukálta trombocita aktiváció és napi intervallumok (jobbra clopidogrel, balra prasugrel). A clopidogreles betegek között ($n=1265$) a trombocita funkció szignifikáns ($p=0,019$) napszaki variabilitást mutatott, a legmagasabb értékekkel a reggeli órákban. A prasugreles betegeknél ($n=1261$) mért trombocita funkció nem mutatott szignifikáns napszaki ingadozást ($p=0,174$) és nem volt trombocita aktivitás csúcs a reggeli órákban sem. Az adatok medián értékei és az interquartilis terjedeleme értékei. A p értékeket a Kruskal–Wallis tesztel számoltuk. (146)

V. Megbeszélés

V/1. Megbeszélés

A korábbi trombocita mérő eszközök (pl. LTA- light transmission aggregometer) nem megfelelően voltak standardizálva és az eredmények több vizsgálati lépéstől is függtek (például centrifugálás sebessége, agonista koncentrációja, maximális aggregáció mértéke). Így a kapott értékek nem minden esetben voltak megfelelően reprodukálhatóak és talán ez is oka lehetett annak, hogy a trombocita funkciós tesztek nem képezték a mindennapi gyakorlat részét az ajánlások szintjén.(147) (148) A Multiplate már több szinten standardizált eszköz (fix ADP koncentrációk, egységes számítások) ugyanakkor a gyakorlatunkban előforduló eltérő mérési eredmények miatt döntöttünk néhány lehetséges, eddig nem standardizált tényező vizsgálatára és a jelenlegi kísérletünk megtervezése mellett.

Az első kérdéses paraméter a vérvételtől a mérésig eltelt időtartam volt, mely 30 percnél trombocita funkció fokozódást mutatott a kezdeti értékekhez képest, ugyanakkor 1 óra után egészen a vérvételtől számított 4 óráig drasztikus trombocita funkció csökkenés mutatkozott. Ennek a klinikai jelentősége a betegek rizikó stratifikációjában lehet, ugyanis a trombocita funkcióval párhuzamosan a HPR arány is csökkent: a 30 min-nél tapasztalható 70%-os HPR arány 4 óránál 20%-os volt. Utóbbi jelenség szerint ugyanazon betegek vérmintájából kimutatható HPR aránya a vérvételtől számítva 210 perccel később 71%-kal csökken. A Multiplate gyártó és a British Committee for Standards in Haematology ajánlása szerint a vérvételtől számítva 20-30 percet érdemes várni a mérésig P2Y₁₂ inhibitorok vizsgálata esetén, mely mérés előbbi szerint 3 óráig, utóbbi ajánlás szerint akár 4 óráig is elvégezhető. A kísérletünk során a clopidogreles csoportban az első 30 percben észlelt aktivitáscsúcs alapján a mérés kezdetét illetően a fentiekkel azonos következtetésre jutottunk. Ugyanakkor az 1 óra után észlelt nagyfokú aktivitáscsökkenésre tekintettel a lehetséges hamis eredmény miatt a méréssel való késlekedés elkerülését és az 1 órán belüli mérést javasoljuk.

A második vizsgált paraméter az ADP-reagens tárolási ideje volt. A vizsgálatunk szerint a 7 napnál régebbi 2-8 °C fok között tárolt ADP-reagenssel mért aktivitás szignifikáns mértékben csökken. Ez megegyezik a gyártó által javasolt előírással, mely szerint az ADP-reagens 7 napon belül méréshez felhasználható.

A harmadik tényező az enoxaparin hatása a mérési eredményekre. Korábbi vizsgálatok szerint az UFH növeli a trombocita aktivitást,(149) ugyanakkor az enoxaparin hatása kérdéses volt: egyes vizsgálatok szerint kis mértékben aktivátor vagy hatás nélküli, más esetekben az UFH-hoz képest csökkentette a trombocita funkciót.(150) (151) Az enoxaparin terápiás alkalmazása ACS-ben PCI során, illetve korhízi kezelés során PCI-t követően antikoaguláns kezelés indikációja esetén a tablettára történő átállásig frekvenciált, és profilaktikus alkalmazása a tromboembóliás események elkerülése miatt is gyakori. A fenti adatok fényében vizsgáltuk profilaktikus és terápiás adag mellett és a mérési eredmények szerint az enoxaparin az UFH-hoz hasonlóan dózisfüggő módon, kismértékben emeli a trombocita aktivitást. A szignifikáns eredmény ellenére a klinikai megítélése kérdéses lehet, mert az eltérés csekély és a HPR arányának változása nem volt szignifikáns. Ugyanakkor a gyakori enoxaparin használat és az eredmények tükrében az enoxaparin standardizálása a mérések tekintetében hasznos lehet.

A vizsgálatunk korlátai

A kis esetszám és egyéb P2Y₁₂ inhibitorok hiánya. Kizárólag a Multiplate trombocita funkciót mérő eszköz vizsgálata. Habár a nagyszámú mérés és a méréseken belüli összehasonlító számítások a kapott p értékeket erőssé teszik. A ticagrelor és prasugrel bár nem szerepeltek a vizsgálatban a clopidogrellel kapcsolatos álnegatív eredmények jóval gyakoribbak lehetnek, mert az előbbi gyógyszerek mellett a HPR aránya alacsony, clopidogrel mellett a populációban relatív magas (30-40%).

V/2. Megbeszélés

Korábbi kisebb vizsgálatok során már igazolták a trombociták diurnális ritmus szerint váltokozó aktivitását aggregáció gátló kezelés nélkül, és egy kisebb vizsgálatban kimutatták a jelenséget clopidogrel hatás mellett is, Multiplate mérőeszköz és egyéb aggregáció-mérőeszközök használatával, egy a reggeli-délelőtti órákra jellemző emelkedett aktivitással. (138,139)

Kutatásunk során a diurnális ritmus tekintetében a korábban nem vizsgált tartós prasugrel kezelés melletti vizsgálat is szerepelt, összehasonlítva a clopidogrel terápia

melletti diurnális ritmussal, a korábbiaktól eltérően nagy volumenű esetszám mellett (2526 beteg) randomizált study keretében.

Eszerint a krónikus prasugrel terápia alatti TAG gátlás stabil, nem mutat napi ingadozást; függetlenül a korábbi adag bevételi idejétől a prasugrel tehát megszünteti az élettani diurnális aktivitásváltozást, a reggeli-délelőtti órákra jellemző élettani aktivitáscsúcs sem alakul ki. Ezzel szemben a krónikus clopidogrel hatás alatt a trombocita aktivitás diurnális ritmusa a kezelés ellenére megmarad, ráadásul a 6-10 óra közötti időintervallumban szignifikánsan fokozott TAG aktivitás mutatkozik meg.

A jelenség hátterében több lehetséges ok is felmerült. A clopidogrel irreverzibilis módon blokkolja a P2Y₁₂ receptort, így az egyik korábbi teória a trombocita újra termelődés révén új, naiv trombociták megjelenését feltételezte új ADP receptorokkal, melyet azonban egy közelmúltbeli vizsgálat szerint nem sikerült igazolni.(139) A másik lehetséges ok új ADP-receptorok megjelenése a már legátolt trombociták felszínén, esetleg a reggeli órákban az ADP receptor jelátviteli rendszerén keresztüli aktivációs jelátvitel fokozódása.

A clopidogrellel kapcsolatban a különböző ismert genetikai és metabolikus okok miatt az eddigi vizsgálatok során magasabb kardiovaszkuláris rizikó mutatkozott meg, illetve a stent trombózis és reinfarktus száma is magasabb volt a többi tienopiridinhez viszonyítva, hangsúlyosabban a reggeli órákban.(152), (143), (153) Utóbbit a jelenlegi vizsgálatunk alapján a diurnális ritmus szerint ingadozó clopidogrel hatás is alátámaszthatja. Ugyanakkor egy korábbi vizsgálat igazolta, hogy clopidogrel mellett hatásos gátlás (non-HPR) esetén is hasonló variabilitás mutatkozik meg, mint HPR esetén,(138) a TAG méréssel ellenőrzött clopidogrel terápia (non-HPR) hatékonyságát és biztonságosságát a prasugrelhez képest pedig a TROPICAL-ACS study keretében igazoltuk. Azonban az utóbbi vizsgálatunkban is (a TRITON-TIMI 34 vizsgálatlal összehangban) a stent trombózis előfordulása diurnális ingadozást mutatott egy reggeli órákra jellemző emelkedettebb esetszámmal szemben a prasugrellel kezelt betegekkel. Továbbá egyéb vizsgálatok és klinikai tapasztalatok alapján a reggeli órákban elszenvedett infarktus nagyobb és a prognózisa rosszabb a más napszakban előforduló infarktushoz képest.(154) Így a fenti adatok fényében a krónikus clopidogrel kezelés alatt álló betegeknél a HPR és magasabb reggeli aktivitáscsúcs egyidejű előfordulása fokozottabb jelentőséggel bírhat.

Az irreverzibilis ADP-receptor blokkoló prasugrel hatáskezdetje gyorsabb, az aktív metabolit szintje magasabb és a felezési ideje hosszabb a clopidogrelhez viszonyítva. Vizsgálatunk alapján a napi egyszeri, napszaktól független adagolás elegendő a trombocita aktivitás diurnális ingadozásának megszüntetéséhez. Az irreverzibilis COX gátló ASA tekintetében történt vizsgálatok ugyanakkor igazolták, hogy a TXA2 szintje a gyógyszer bevitelét követő 24h-s intervallum végére, a reggeli órákra ismét megnövekszik és ezért a reggeli órákkal szemben az ASA esti bevitelét javasolták.(137), (155) Így jelen esetben a különböző megoldási sémák között szerepelhet a clopidogrel adagjának elosztása egy reggeli és esti dózisa, vagy az egyszeri bevételi adag esti órákra való időzítése.

A clopidogrel az ASA mellett a DAPT részeként az elektív stentimplantációt követően általánosságban és ACS-ben után számos más országban máig elsővonalbeli kezelésként szerepel, illetve egyéb terápiás protokollokban (antikoaguláns szer melletti kezelés (87), konzervatív kezelés, magas vérzési rizikó vezető szerepet játszik. Így az fentebb említett adagolási sémákkal kapcsolatban, illetve a trombocita aktivitás diurnális ritmusának és a reggeli kardiovaszkuláris CV-események közötti összefüggések tekintetében további vizsgálatok indokoltak.

A vizsgálatunk korlátai

A vizsgálatunkban kizárólag egy trombocita mérőeszköz (Multiplate) szerepelt és kizárólag egy alkalommal történt mérés, nem összehasonlítva a különböző napokat és napszakokat. Ezenkívül a gyógyszerbeszedés 95%-a esett a reggeli órákra, kisebb hányadban egyéb időpontban történt, habár ez a különbség a két csoportban szignifikánsan nem tért el egymástól. Továbbá a mérések pontos ideje nem volt standardizálva, a kontroll vizit napjára volt időzítve, ugyanakkor ez tette lehetővé a jelenlegi vizsgálatunk lefolytatását. Mivel a TROPICAL-ACS studyban a clopidogrel és a prasugrel összehasonlítása volt a cél, a napi kétszeri adagban alkalmazott ticagrelor vizsgálatunkban nem szerepelt.

VI. Következtetések

VI/1. Következtetések

A Multiplate trombocitaaggregáció mérő rendszer további standardizálása során a mérési idő fontossága alapvető, a korábbi előírásokkal ellentétben jóval szűkebb időtartam áll rendelkezésre egy pontos mérés elvégzéséhez (1 óra vs. 3-4 óra). A hozzáadott ADP reagens 1 hétnél tovább nem felhasználható. Az mintában gyakran előforduló enoxaparin kismértékben fokozza a trombocita aggregációt.

VI/2. Következtetések

Kutatásunk során sikerült igazolni a prasugrel stabil, a diurnális trombocita aktivitást megszüntető hatását, ellenben a clopidogrel mellett megmutatkozó szignifikáns diurnális trombocita aktivitással, mely a reggeli órákban kifejezettebb. A jelenség klinikai szerepe különböző lehet az adekvát clopidogreles gátlást mutató és nem mutató betegeknél, így tekintetbe véve a clopidogrel máig széleskörű használatát és a korai órákban előforduló halmozódó CV-morbiditást további vizsgálatok szükségesek a clopidogrel mellett fellépő diurnális aktivitásváltozás és a reggeli csúcsaktivitás tekintetében.

VII. Egyedi esetbemutató, a TAG mérés klinikai alkalmazása

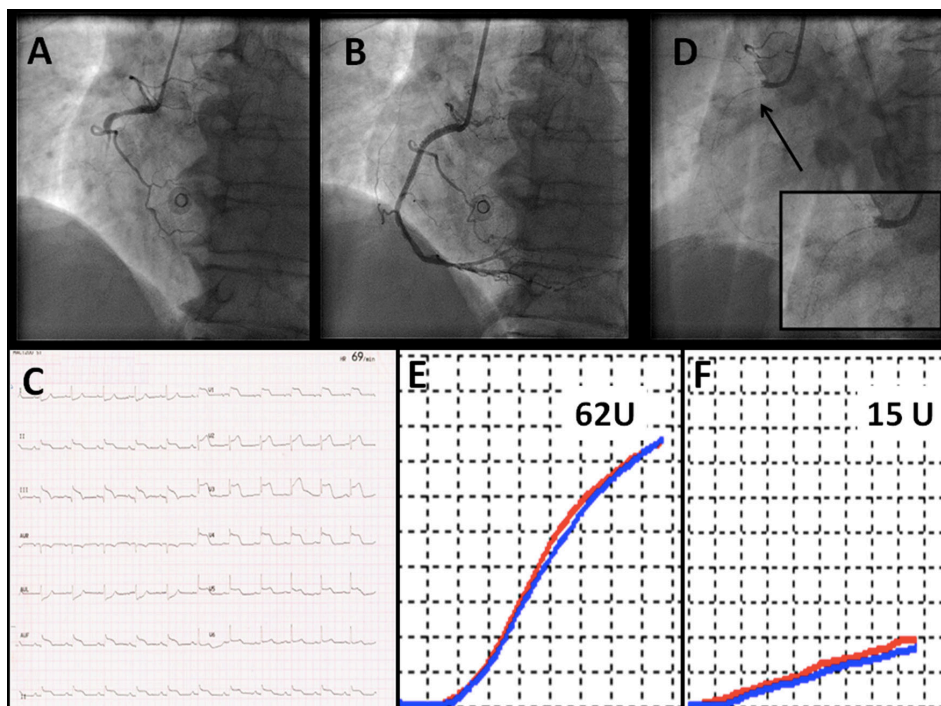
Bevezetés

71 éves nőbeteg anamnézisében dohányzás és magasvérnyomás szerepel. Inferior STEMI diagnózissal (3 órás panaszkor) kerül hozzánk a katéteres laborba. Mellkasi panasza enyhébb mértékben fennáll, hemodinamikailag stabil. Arteria radialis behatolásból akut szívkatéterezést végzünk (**15. ábra A**), mely az RCA (jobb koszorúsér) teljes elzáródását mutatja (a bal ágrendszer szűkület nélküli – nincs az ábrán). Trombus aspirációt és stentimplantációt végzünk, az érben a véráramlás újra teljes (**15. ábra B**). A terápiás rezsím a következő:

- Periprocedurális: 300 mg Aspirin, 600 mg Clopidogrel per os,
- Műtőben, PCI során: 4500 IU Na-Heparin (80 IU/kg) ic., eptifibatide ic. bolus 180 ug/kg,
- Poszttrombotikus: eptifibatid iv. perfúzor 2 ug/kg/min.

Az alkalmazott pretrombotikus ill. a PCI során adott Na-Heparin a PCI alapterápiájához tartoznak. A GP IIb/IIIa gátló eptifibatid adására a nagy trombus teher miatt van szükség.

A sikeres intervenciót követően a panaszmentes beteg a szubintenzív részlegre kerül.



15. ábra

A: Proximálisan teljesen elzáródott RCA, B: Stentimplantációt követően RCA helyreállított áramlással, C EKG ST-elevációval, D: RCA teljes ostiális elzáródása stenttrombózis miatt E: fokozott trombocitaaktivitás Multiplate eszközzel F: csökkent trombocitaaktivitás Multiplate eszközzel, U=Unit

5 órával a beavatkozás után a vérképpenőrzés alkalmával egy jelentős esés mutatkozott a vérlemezke számban (210000/ μ l-ről 35000/ μ l -re), ismételt vérképkontroll kizárta a hiba lehetőségét. Az eptifibatid perfúziót azonnal leállítottuk, 1 órával később a beteg mellkasi fájdalomra panaszkodott, az EKG ST-elevációt mutatott az inferior és anterior elvezetésekben (**15. ábra C**). Azonnali reangiográfiát végeztünk, mely az RCA-ban akut stent trombózist mutatott (**15. ábra D**), a bal ágrendszer eltérés nélküli maradt. Trombus aspirációval ismét teljes érmegnyitás történt, újabb stent nélkül. A beteg 1 héttel később stabil állapotban további trombotikus ill. vérzéses szövődmény nélkül otthonába távozott.

Módszerek

Célunk a következő volt:

- A trombocitopénia lefolyásának monitorozása és okának megtalálása
- A stent trombózis okának megtalálása (mechanikus vs. trombocita funkciós háttér)

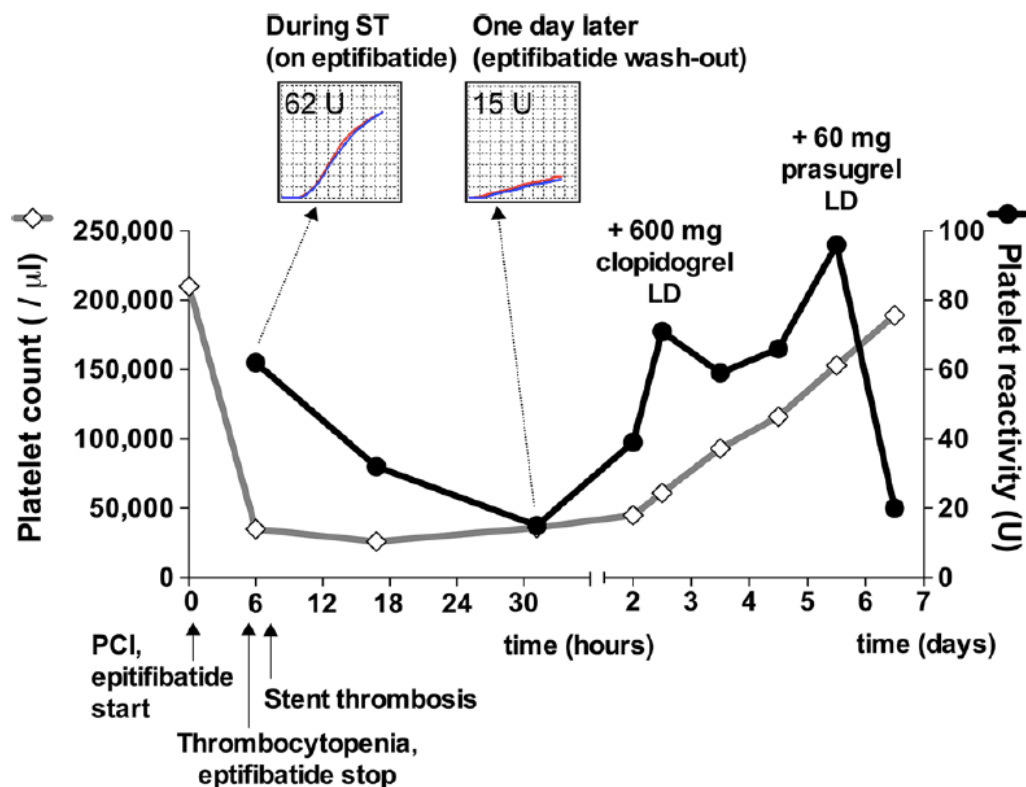
Előbbi igazolása 24 óra alatt 6 óránként majd minden nap 1x végzett vérkép vizsgálattal, trombocitaszám ellenőrzéssel, okának felderítése kétféle típusú HIT teszt elvégzésével, illetve a tapasztalatokon alapuló irodalmi adatok (akut trombocitopéniák okainak) ismeretében történt.

Az utóbbi igazolása a vérképkontrollal egyidejű (6 óránként, majd 1x naponta) TAG mérés sorozattal történt.

Eredmények

A vérvételek során a trombocitaszám az antitrombotikus terápiás rezsim adását követően hirtelen lecsökkent, 6 órával a beteg érkezését követően 210000/ μ l-ről 35000/ μ l-re, majd a második nap során fokozatosan nőni kezdett és 7 nap alatt érte el a kiindulási szintjét. A Multiplate mérőrendszerrel végzett HIT (heparin indukálta trombocitopénia) teszt (156) során a heparin adásakor nem történt fokozott trombocitaaggregáció. Hetekkel később centrál laborban elvégzett SRA (serotonin release assay) is negatív eredményt adott a heparinra.

A Multiplate-el ADP hozzáadásával végzett TAG mérések során a Stent trombózis idejében mért 35.000/ μ l trombocitaszám mellett 62 U fokozott aktivitás volt mérhető **(15. ábra E)**. 1 nappal később, a 30. órában a továbbra is megmaradó alacsony trombocitaszám mellett az aktivitás már jelentősen lecsökkent (15 U) **(15. ábra F)**. A következő napokban a trombocitaszám növekedésével párhuzamosan nőtt a trombocita aktivitás mértéke, ismételten HPR tartományba került **(16. ábra)**



16. ábra

A trombocitaaktivitás és trombocitaszám változása az idő függvényében. Az eptifibatid infúzió elindítása és megállítása, a stenttrombózis bekövetkezése, a gyógyszeres terápia időpontjai (clopidogrel, prasugrel) is szerepelnek. Látható az eptifibatid melletti fokozott trombocitaaktivitás, majd az eptifibatid nélküli csökkent aktivitás a hasonlóan alacsony trombocita számok mellett. Később a trombocitaszám növekedésével az aktivitás párhuzamos növekedése észlelhető U=Unit, LD=Loading Dose, ST=stenttrombózis

Megbeszélés

A hirtelen jelentős trombocitaszám csökkenés során kezdetben három különböző ok jött szóba: 1. a clopidogrel is okoz trombocitopéniát de ez extrém ritka.(157) 2. A korábbi heparin expozíció hiánya, illetve a gyors lefolyás miatt a HIT nem volt valószínű - a HIT számítására szolgáló 4T Score 3 pontot adott (0-3 között alacsony, 4-5 között magas, 6-8 pont között magas az esélye)(158) 3. Mivel a hirtelen trombocitaszám csökkenés korábbi expozíció feltétele nélkül egy ismert mellékhatása a GPIIb/IIIa gátlóknak (GPI), így az eptifibatid szerepe volt a legvalószínűbb, ezért azonnal leállítottuk a perfúziót.(159)

1 órával a perfúzor leállítását követő stenttrombózis ugyanakkor váratlan esemény volt (alacsony trombocitaszám, antikoaguláció és 3 különböző trombocita-gátló szer eptifibatid, Aspirin, clopidogrel mellett), hiszen a GPI indukálta trombocitopénia ellentétben a HIT-tel, nem jár trombózissal. Így a 4 T Score a stent trombózis miatt 3-ról 5-re emelkedett. A második PCI során ezért a trombus aspiráció mellett nem adtunk újabb heparint. A fent említett HIT tesztek ugyanakkor negatív eredményt adtak. A többszörös antitrombotikus rezsím és alacsony trombocitaszám ellenére kialakult stent trombózis miatt a trombocita aktivitás mértékére voltunk kíváncsiak, ezért sorozatos TAG méréseket végeztünk. Meglepő módon a 35.000/ μ l -es trombocitaszám mellett nagyfokú trombocita aktivitás (62 U) mutatkozott. Akutan alacsony trombocitaszám mellett úgy döntöttünk nem adunk újabb antitrombotikus szert a meglévő antitrombotikus rezsím mellé, magas vérzésrizikót feltételezve, hanem megvárjuk az eptifibatid kiürülését a szervezetből (normális vesefunkció mellett 24 óra). 1 nappal később a teljes eptifibatid kimosást követően hasonlóan alacsony trombocitaszám mellett a TAG mérés alacsony aktivitás értéket mutatott (15 U), fenntartó dózisú 75 mg clopidogrel mellett. Ezek a megfigyelések a nagyon ritka állapotot feltételezték amikor az eptifibatid jelenlétében antitestek képződnek és a trombocitákhoz kötődve aktiválják azokat paradox módon a trombocitopénia mellett.

Az elkövetkező napokban az eptifibatid teljes kiürülését követően egy gyors trombocitaszám növekedést mértünk - 100 G/l 4 nap alatt - a mélypontot követően. Az új, naiv trombociták képződésével párhuzamosan a fenntartó clopidogrel dózis mellett is a trombocita aktivitás gyorsan növekedett, így az 5. napon prasugrelre váltottunk, sikeres TAG-gátlást elérve **(16.ábra)**

Az irodalomban ezenkívül néhány eset található az eptifibatid indukálta trombocitopénia melletti trombózisra különböző vizsgálatokkal(160),(161),(162) ugyanakkor a vizsgálatunk mutatja be az első esetet mely során trombocita funkciós mérő tesztel követve és igazolva lett. Az eptifibatid indukálta trombocitopénia során feltételezett patomechanizmus a következő: az antitestek a Fab-régiójukkal felismerik és hozzákötődnek a GPIIb/IIIa-eptifibatid komplexhez. Ez opszonizációhoz vezet és megindul a trombocita-clearance. Ugyanakkor a jóval ritkábban előforduló egyidejű trombózis esetén az antitestek Fab-régió-GP IIb/IIIa kötődése mellett ugyanazon antitest

Fc-régiója is hozzákötődik ugyanazon a trombocitának az Fc-receptorához, erősen aktiválva azt. Ez utóbbi topográfiai orientáció létrejötte extrém ritka. (163)

Következtetések

Vizsgálatunk alapján a TAG mérés akut trombocitopénia esetén hasznos lehet, segíthet a megfelelő antitrombotikus gyógyszerek megfelelő időben történő beállításában így a trombotikus-vérzéses rizikó csökkentésében.

VIII. Összefoglalás

A mindennapi orvosi munkánk során rendszeresen találkozunk betegekkel és így a dolgozatban részletezett véralvadásgátló szerekkel, kórképekkel. A munkám bevezető részében a jelenlegi téma alapjául szolgáló véralkotóelemek, vizsgált kórfolyamatok, ill. az alkalmazott gyógyszerek ismertetése volt a célom. Ezeknek a terápiás szereknek az adott beteg karakterisztikához történő helyes beállítására és a trombózis/vérzési rizikó megítélésére, a klinikumon túl különböző mérőeszközök is segítségünkre vannak.

Az első célkitűzés az egyik, elterjedt bed-side mérőeszköz (Multiplate) standardizálása, a mérési hibák kiküszöbölése volt, ezáltal javítva az esélyt a klinikumban egy adekvát diagnózis felállítására és kezelés beállítására. A vizsgálataink során megerősítést nyertek korábbi elképzelések és sikerült feltárni egy új paramétert (a mérési idő fontosságát), mely így az eddigi általános laboratóriumi gyakorlathoz képest változtatást szorgalmaz.

A második célkitűzés során a vérlemezke aktivitás napszaki variabilitásának és így a trombocita-gátló terápia megfelelő időzítésének vizsgálata volt a feladat. Ennek alapjául a nagy esetszámú (2600 beteg) TROPICAL study mérési eredményei szolgáltak (a résztvevő 33 centrum közül a vizsgált betegszám tekintetében 2. helyen végző központ (284 beteg) méréseit Multiplate eszközzel végeztem el). A statisztikai adatok elemzése megerősített vélt hipotéziseket, ill. korábban nem vizsgált, új mérési eredményeket is bemutattunk. Vizsgálatunk felhívja a figyelmet a gyógyszeres beállítás időzítésének fontosságára, mely befolyásolhatja a mortalitást.

A harmadik célkitűzés egy, a szívinfarktus során előforduló ritka eset bemutatásán keresztül, a Multiplate bed-side eszköz hasznosságának prezentálása volt a gyakorlatban. Esetünkben egyszerre alakult ki a betegnél vérlemezke hiány és trombózis. A Multiplate rendszerrel történő többszörös méréseink miatt tudtunk adekvát döntést hozni a terápiáról. Eddig ilyen klinikai kórképet (összesen néhány eset van az irodalomban) trombocita mérő eszközzel rajtunk kívül nem dokumentáltak, holott a terápiás döntéshozatal ilyen esetben – trombocita mérés nélkül - inadekvát lehet.

VIII. Summary

In our daily medical practice, we regularly encounter patients and, consequently, the anticoagulant drugs and conditions detailed in this dissertation. In the introduction, my goal was to present the blood components, the examined conditions, and the applied medications that form the basis of this topic. Beyond clinical judgment, various measuring tools assist us in correctly adjusting these medications to the patient's characteristics and assessing the risk of thrombosis/bleeding.

The first objective was to standardize one of the widely used measurement tools (Multiplate), eliminate measurement errors, and thus enable appropriate clinical diagnosis and treatment adjustment. Our investigations confirmed previous assumptions and revealed a new parameter (the importance of measurement time), which calls for a change in the previously established general measurement practice.

The second objective was to examine the daily variations in platelet activity and, consequently, the optimal timing of antiplatelet therapy. This study was based on the results of the high-volume TROPICAL Study (2600 patients), in which our center ranked second among the 33 participating centers in terms of the number of patients examined (284 patients). I conducted these measurements using the Multiplate device. Statistical analysis confirmed previously assumed hypotheses and presented new measurement results that had not been previously studied. Our findings highlight the importance of the timing of drug administration, which may influence mortality.

The third objective was to demonstrate the practical utility of the Multiplate bedside test through the presentation of a rare case of myocardial infarction. In this case, the patient simultaneously developed thrombocytopenia and thrombosis. Due to multiple measurements with the Multiplate system, we were able to make an appropriate therapeutic decision. To date, such a clinical case (only a few reported cases in the literature) has not been documented using a platelet measurement device, even though therapeutic decision-making in such cases—without platelet measurement—can be inadequate.

IX. Irodalomjegyzék

1. Noetzli LJ, French SL, Machlus KR. New Insights Into the Differentiation of Megakaryocytes From Hematopoietic Progenitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 Jul;39(7):1288–300.
2. Grozovsky R, Hoffmeister KM, Falet H. Novel clearance mechanisms of platelets. *Curr Opin Hematol* [Internet]. 2010 Nov;17(6):585–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20729731>
3. Quach ME, Chen W, Li R. Mechanisms of platelet clearance and translation to improve platelet storage. *Blood.* 2018 Apr 5;131(14):1512–21.
4. Furie B, Furie BC. Thrombus formation in vivo. *J Clin Invest* [Internet]. 2005 Dec [cited 2023 Nov 28];115(12):3355–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16322780/>
5. Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Adhesion mechanisms in platelet function. *Circ Res* [Internet]. 2007 Jun [cited 2023 Oct 4];100(12):1673–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17585075/>
6. Yun SH, Sim EH, Goh RY, Park JI, Han JY. Platelet Activation: The Mechanisms and Potential Biomarkers. *Biomed Res Int* [Internet]. 2016 [cited 2023 Nov 28];2016. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27403440/>
7. Abeles AM, Pillinger MH, Abramson SB. Inflammation and its mediators. *Rheumatology: Sixth Edition.* 2015 Jan 1;1–2:169–82.
8. Brass LF, Stalker TJ, Zhu L, Woulfe DS. Signal transduction during platelet plug formation. *Platelets* [Internet]. 2007 [cited 2023 Nov 28];319–46. Available from: https://www.researchgate.net/publication/279428912_Signal_Transduction_During_Platelet_Plug_Formation
9. Murugappan S. The role of ADP receptors in platelet function. *Frontiers in Bioscience.* 2006;11(1):1977.
10. Jin J, Quinton TM, Zhang J, Rittenhouse SE, Kunapuli SP. Adenosine diphosphate (ADP)-induced thromboxane A(2) generation in human platelets requires coordinated signaling through integrin alpha(IIb)beta(3) and ADP receptors. *Blood*

- [Internet]. 2002 Jan 1 [cited 2023 Nov 28];99(1):193–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11756171/>
11. De Candia E. Mechanisms of platelet activation by thrombin: A short history. *Thromb Res*. 2012 Mar;129(3):250–6.
 12. Twomey L, G. Wallace R, M. Cummins P, Degryse B, Sheridan S, Harrison M, et al. Platelets: From Formation to Function. In: *Homeostasis - An Integrated Vision*. IntechOpen; 2019.
 13. Xu XR, Carrim N, Neves MAD, McKeown T, Stratton TW, Coelho RMP, et al. Platelets and platelet adhesion molecules: novel mechanisms of thrombosis and anti-thrombotic therapies. *Thromb J* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Nov 28];14(Suppl 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27766055/>
 14. Anderson JL, Morrow DA. Acute Myocardial Infarction. Campion EW, editor. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1606915> [Internet]. 2017 May 25 [cited 2023 Nov 30];376(21):2053–64. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/nejmra1606915>
 15. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* [Internet]. 2019 Jan 14 [cited 2023 Nov 30];40(3):237–69. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
 16. MORTALITY FOLLOWING ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION (AMI) Definition and comparability. [cited 2023 Nov 30]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1787/9789264233010-en>.
 17. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2019 Mar 5 [cited 2023 Nov 30];139(10):e56–528. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30700139/>
 18. András dr J, Péter dr O, Fahmi dr AM, Gábor dr V, Tibor dr Z, Béla dr M, et al. 2017 ■ 158. évfolyam, 3. szám ■. :90–3.
 19. Norton C. Acute coronary syndrome: assessment and management. *Nurs Stand* [Internet]. 2017 Mar 15 [cited 2025 Mar 9];31(29):61–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28294020/>

20. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, Islam S, Mente A, Hystad P, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet* [Internet]. 2020 Mar 7 [cited 2023 Nov 30];395(10226):795–808. Available from: <https://scholars.aku.edu/en/publications/modifiable-risk-factors-cardiovascular-disease-and-mortality-in-1>
21. Pencina MJ, Navar AM, Wojdyla D, Sanchez RJ, Khan I, Ellassal J, et al. Quantifying Importance of Major Risk Factors for Coronary Heart Disease. *Circulation* [Internet]. 2019 Mar 26 [cited 2023 Nov 30];139(13):1603–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586759/>
22. Hach W. Rudolf Virchow (1823–1902) and his “invention” of thrombosis and embolism. *Gefasschirurgie*. 2019 Dec 1;24(8):632–8.
23. Thompson RC, Allam AH, Zink A, Wann LS, Lombardi GP, Cox SL, et al. Computed tomographic evidence of atherosclerosis in the mummified remains of humans from around the world. *Glob Heart* [Internet]. 2014 [cited 2023 Nov 30];9(2):187–96. Available from: <https://providence.elsevierpure.com/en/publications/computed-tomographic-evidence-of-atherosclerosis-in-the-mummified>
24. Szabó Lőrinc: Szívtrombózis, Tihany [Internet]. [cited 2023 Nov 30]. Available from: <http://www.szozat.org/index.php/lira/tartalom/1164-szabo-lorinc-szivtrombozis-tihany>
25. PIM-DIA - EPUB olvasó [Internet]. [cited 2023 Nov 30]. Available from: https://reader.dia.hu/document/Szabo_Lorinc-Harminchat_ev_1945_1957_-199
26. Lee Z V, Hanif B, Lee ZV, Hanif B. Historical Perspectives on Management of Acute Myocardial Infarction. Primary Angioplasty [Internet]. 2018 [cited 2023 Nov 30];1–13. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-13-1114-7_1
27. Waller AD. A Demonstration on Man of Electromotive Changes accompanying the Heart's Beat. *J Physiol* [Internet]. 1887 Oct 1 [cited 2023 Nov 30];8(5):229. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1485094/>

28. EINTHOVEN, Willem. “Galvanometrische registratie van het menselijk electrocardiogram”, in: Herinneringsbundel Prof. S.S. Rosenstein, pp.101-106. Leiden: Edward Ijdo, 1902. 8° (262 x 173mm). Plate. Original cloth (small mark on spine), slipcase. [Internet]. [cited 2023 Nov 30]. Available from: <https://www.christies.com/en/lot/lot-5067294>
29. Herring N, Paterson DJ. ECG diagnosis of acute ischaemia and infarction: past, present and future. QJM: An International Journal of Medicine [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2023 Nov 30];99(4):219–30. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcl025>
30. Chowdhury MEH, Alzoubi K, Khandakar A, Khallifa R, Abouhasera R, Koubaa S, et al. Wearable Real-Time Heart Attack Detection and Warning System to Reduce Road Accidents. Sensors (Basel) [Internet]. 2019 Jun 2 [cited 2023 Nov 30];19(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31226858/>
31. Hajar R. Evolution of Myocardial Infarction and its Biomarkers: A Historical Perspective. Heart Views [Internet]. 2016 [cited 2023 Nov 30];17(4):167. Available from: [/pmc/articles/PMC5363097/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28188579/)
32. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, Vijayan S, Dancso B, Dastidar AG, et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. Intern Emerg Med [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Nov 30];12(2):147–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28188579/>
33. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Bauersachs J, Dendale P, Edvardsen T, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J [Internet]. 2021 Apr 7 [cited 2023 Nov 30];42(14):1289–367. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860058/>
34. The treatment of acute rheumatism by salicin, by T.J. MacLagan--The Lancet, 1876 - PubMed [Internet]. [cited 2023 Nov 30]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12064852/>
35. A history of aspirin - The Pharmaceutical Journal [Internet]. [cited 2023 Nov 30]. Available from: <https://pharmaceutical-journal.com/article/infographics/a-history-of-aspirin>

36. Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary. *Vascul Pharmacol* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 Nov 30];113:1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30391545/>
37. Miner J, Hoffhines A. The Discovery of Aspirin's Antithrombotic Effects. *Tex Heart Inst J* [Internet]. 2007 [cited 2023 Nov 30];34(2):179. Available from: </pmc/articles/PMC1894700/>
38. Fuster V, Sweeny JM. Aspirin: a historical and contemporary therapeutic overview. *Circulation* [Internet]. 2011 Feb 22 [cited 2023 Nov 30];123(7):768–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21343593/>
39. Berry D. Dr Harvey Weiss discoverer of the anti-platelet benefits of acetylsalicylic acid. *Eur Heart J* [Internet]. 2012 Jan [cited 2023 Nov 30];33(2):150–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22351965/>
40. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res* [Internet]. 2003 Jun 15 [cited 2023 Nov 30];110(5–6):255–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14592543/>
41. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* [Internet]. 1971 Jun 23 [cited 2023 Nov 30];231(25):232–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5284360/>
42. Patrono C, Ciabarroni G, Patrignani P, Pugliese F, Filabozzi P, Catella F, et al. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation* [Internet]. 1985 [cited 2023 Nov 30];72(6):1177–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3933848/>
43. Elwood PC, Sweetnam PM. Aspirin and secondary mortality after myocardial infarction. *Lancet* [Internet]. 1979 Dec 29 [cited 2023 Nov 30];2(8156–8157):1313–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/92668/>
44. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *J Am Coll Cardiol*. 1988 Dec;12(6 SUPPL. A):A3–13.
45. Buerke M, Pittroff W, Meyer J, Darius H. Aspirin therapy: optimized platelet inhibition with different loading and maintenance doses. *Am Heart J* [Internet].

- 1995 [cited 2023 Nov 30];130(3 Pt 1):465–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7661062/>
46. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* [Internet]. 1996 Apr 25 [cited 2023 Nov 30];334(17):1084–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8598866/>
 47. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KKL, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* [Internet]. 1998 Dec 3 [cited 2023 Nov 30];339(23):1665–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9834303/>
 48. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2013 [cited 2023 Nov 30];381(9872):1107–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23415013/>
 49. Baber U, Dangas G, Angiolillo DJ, Cohen DJ, Sharma SK, Nicolas J, et al. Ticagrelor alone vs. ticagrelor plus aspirin following percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: TWILIGHT-ACS. *Eur Heart J* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Nov 30];41(37):3533–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33085967/>
 50. Kogame N, Guimarães PO, Modolo R, De Martino F, Tinoco J, Ribeiro EE, et al. Aspirin-Free Prasugrel Monotherapy Following Coronary Artery Stenting in Patients With Stable CAD: The ASET Pilot Study. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2020 Oct 12 [cited 2023 Nov 30];13(19):2251–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32950419/>
 51. Koo BK, Kang J, Park KW, Rhee TM, Yang HM, Won KB, et al. Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* [Internet]. 2021 Jun 26 [cited 2023 Nov

- 30];397(10293):2487–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34010616/>
52. Gent M. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* [Internet]. 1996 Nov 16 [cited 2023 Nov 30];348(9038):1329–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8918275/>
 53. Li XL, Cao J, Fan L, Wang Q, Ye L, Cui CP, et al. Genetic polymorphisms of HO-1 and COX-1 are associated with aspirin resistance defined by light transmittance aggregation in Chinese Han patients. *Clin Appl Thromb Hemost* [Internet]. 2013 Sep [cited 2023 Nov 30];19(5):513–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22609818/>
 54. Kovács EG, Katona É, Bereczky Z, Homoródi N, Balogh L, Tóth E, et al. New direct and indirect methods for the detection of cyclooxygenase 1 acetylation by aspirin; the lack of aspirin resistance among healthy individuals. *Thromb Res* [Internet]. 2013 Apr [cited 2023 Nov 30];131(4):320–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23422285/>
 55. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, Reggiani BB, Feres F, Abizaid A, et al. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *Eur Heart J* [Internet]. 2017 [cited 2023 Nov 30];38(14):1034–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28110296/>
 56. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* [Internet]. 2017 Mar 11 [cited 2023 Nov 30];389(10073):1025–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28290994/>
 57. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* [Internet]. 2023 Oct 12 [cited 2023 Nov

- 30];44(38):3720–826. Available from:
<https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
58. Hahn JY, Song Y Bin, Oh JH, Cho DK, Lee JB, Doh JH, et al. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2018 Mar 31 [cited 2023 Nov 30];391(10127):1274–84. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29544699/>
 59. Hahn JY, Song Y Bin, Oh JH, Chun WJ, Park YH, Jang WJ, et al. Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2019 Jun 25 [cited 2023 Nov 30];321(24):2428–37. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31237645/>
 60. Gent M, Donald Easton J, Hachinski VC, Panak E, Sicurella J, Blakely JA, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* [Internet]. 1989 Jun 3 [cited 2023 Dec 4];1(8649):1215–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2566778/>
 61. Hass WK, Easton JD, Adams HP, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* [Internet]. 1989 Aug 24 [cited 2023 Dec 4];321(8):501–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2761587/>
 62. Scrutinio D, Cimminiello C, Marubini E, Pitzalis MV, Di Biase M, Rizzon P. Ticlopidine versus aspirin after myocardial infarction (stami) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Apr 1;37(5):1259–65.
 63. Maffrand JP. The story of clopidogrel and its predecessor, ticlopidine: Could these major antiplatelet and antithrombotic drugs be discovered and developed today? *Comptes Rendus Chimie* [Internet]. 2012 [cited 2023 Dec 4];15(8):737–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crci.2012.05.006>

64. Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, Combalbert J, Picard C, Maffrand JP, et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemost.* 2000;84(5).
65. Herbert JM, Savi P. P2Y₁₂, a new platelet ADP receptor, target of clopidogrel. *Semin Vasc Med.* 2003;3(2).
66. Ding Z, Kim S, Dorsam RT, Jin J, Kunapuli SP. Inactivation of the human P2Y₁₂ receptor by thiol reagents requires interaction with both extracellular cysteine residues, Cys17 and Cys270. *Blood* [Internet]. 2003 May 15 [cited 2023 Dec 4];101(10):3908–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12560222/>
67. Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Sabaté M, Bañuelos C, et al. High clopidogrel loading dose during coronary stenting: Effects on drug response and interindividual variability. *Eur Heart J.* 2004;25(21).
68. Bouman HJ, Schömig E, Van Werkum JW, Velder J, Hackeng CM, Hirschhäuser C, et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. *Nat Med.* 2011;17(1).
69. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2010 Oct 27 [cited 2023 Dec 4];304(16):1821–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20978260/>
70. Bauer T, Bouman HJ, Van Werkum JW, Ford NF, Ten Berg JM, Taubert D. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2011 Aug 13 [cited 2023 Dec 4];343(7819). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21816733/>
71. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, Hermanides RS, van 't Hof AWJ, van der Harst P, et al. A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y₁₂ Inhibitors in Primary PCI. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Oct 24 [cited 2023 Dec 4];381(17):1621–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31479209/>
72. S Y, F Z, SR M, S C, G T, KK F. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J*

- Med [Internet]. 2001 Aug 16 [cited 2023 Dec 4];345(7):494–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11519503/>
73. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PCI-CURE study. *Lancet* [Internet]. 2001 Aug 18 [cited 2023 Dec 4];358(9281):527–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11520521/>
 74. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Mar 24 [cited 2023 Dec 4];352(12):1179–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758000/>
 75. ZM C, LX J, YP C, JX X, HC P, R P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2005 Nov 5 [cited 2023 Dec 4];366(9497):1607–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16271642/>
 76. Tran H, Mehta SR, Eikelboom JW. Clinical update on the therapeutic use of clopidogrel: treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). *Vasc Health Risk Manag* [Internet]. 2006 [cited 2023 Dec 4];2(4):379. Available from: <https://pmc/articles/PMC1994022/>
 77. FDA approves new indication for PLAVIX® (clopidogrel bisulfate) offering new option for patients with most severe type of heart attack [Internet]. [cited 2023 Dec 4]. Available from: <https://www.news.sanofi.us/press-releases?item=118386>
 78. Dangas G, Mehran R, Guagliumi G, Caixeta A, Witzenbichler B, Aoki J, et al. Role of clopidogrel loading dose in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: results from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2009 Oct 6 [cited 2023 Dec 4];54(15):1438–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19796737/>
 79. Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel Resistance. *Circulation* [Internet]. 2004 Jun 29 [cited 2023 Dec 4];109(25):3064–7. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.CIR.0000134701.40946.30>

80. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2005 Apr 19 [cited 2023 Dec 4];45(8):1157–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15837243/>
81. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, Hagihara K, Farid NA, Okazaki O, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos* [Internet]. 2010 Jan [cited 2023 Dec 4];38(1):92–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19812348/>
82. Holmes M V., Perel P, Shah T, Hingorani AD, Casas JP. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2011 Dec 28 [cited 2023 Dec 4];306(24):2704–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22203539/>
83. Petrović J, Pešić V, Lauschke VM. Frequencies of clinically important CYP2C19 and CYP2D6 alleles are graded across Europe. *European Journal of Human Genetics* 2019 28:1 [Internet]. 2019 Jul 29 [cited 2023 Dec 4];28(1):88–94. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41431-019-0480-8>
84. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, Gensini GF, Santini A, Paniccchia R, et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2007 Jun 19 [cited 2023 Dec 4];49(24):2312–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17572245/>
85. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* [Internet]. 2004 [cited 2023 Dec 4];109(25):3171–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15184279/>
86. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* [Internet]. 2019 Jan 7 [cited 2023 Dec 5];40(2):87–165. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
87. Dézsi CA, Dézsi BB, Dézsi DA. Antithrombotic treatment in anticoagulated atrial fibrillation patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur J Intern Med*. 2017 May;40:1–7.

88. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, Tijssen J, Jüni P, Vranckx P, et al. Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Oct 28 [cited 2023 Dec 4];385(18):1643–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34449185/>
89. Watanabe H, Morimoto T, Natsuaki M, Yamamoto K, Obayashi Y, Ogita M, et al. Comparison of Clopidogrel Monotherapy After 1 to 2 Months of Dual Antiplatelet Therapy With 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome: The STOPDAPT-2 ACS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Dec 4];7(4):407–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35234821/>
90. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Apr 20 [cited 2023 Dec 4];354(16):1706–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16531616/>
91. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2007 May 15 [cited 2023 Dec 4];49(19):1982–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17498584/>
92. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Müller U, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012 Jun 12 [cited 2025 Feb 13];59(24):2159–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22520250/>
93. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* [Internet]. 2011 Mar 16 [cited 2025 Feb 13];305(11):1097–105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21406646/>

94. Collet JP, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, et al. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2012 Nov 29 [cited 2025 Feb 14];367(22):2100–9. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1209979>
95. Sugidachi A, Asai F, Ogawa T, Inoue T, Koike H. The in vivo pharmacological profile of CS-747, a novel antiplatelet agent with platelet ADP receptor antagonist properties. *Br J Pharmacol*. 2000;129(7).
96. Sugidachi A, Asai F, Yoneda K, Iwamura R, Ogawa T, Otsuguro KI, et al. Antiplatelet action of R-99224, an active metabolite of a novel thienopyridine-type G(i)-linked P2T antagonist, CS-747. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2001 [cited 2023 Dec 5];132(1):47–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11156560/>
97. Niitsu Y, Jakubowski JA, Sugidachi A, Asai F. Pharmacology of CS-747 (prasugrel, LY640315), a novel, potent antiplatelet agent with in vivo P2Y₁₂ receptor antagonist activity. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2005 Apr [cited 2023 Dec 5];31(2):184–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15852222/>
98. FRELINGER AL, JAKUBOWSKI JA, LI Y, BARNARD MR, LINDEN MD, TARNOW I, et al. The active metabolite of prasugrel inhibits adenosine diphosphate- and collagen-stimulated platelet procoagulant activities. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2008 Feb [cited 2023 Dec 5];6(2):359–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18021304/>
99. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, Weerakkody G, Murphy SA, Behounek BD, et al. Randomized Comparison of Prasugrel (CS-747, LY640315), a Novel Thienopyridine P2Y₁₂ Antagonist, With Clopidogrel in Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* [Internet]. 2005 Jun 28 [cited 2023 Dec 5];111(25):3366–73. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circulationaha.104.502815>
100. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable

- coronary artery disease. *Eur Heart J* [Internet]. 2006 May [cited 2023 Dec 5];27(10):1166–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16621870/>
101. Wallentin L, Varenhorst C, James S, Erlinge D, Braun OO, Jakubowski JA, et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y₁₂receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* [Internet]. 2008 Jan [cited 2023 Dec 5];29(1):21–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18055486/>
 102. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Nov 15 [cited 2023 Dec 5];357(20):2001–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17982182/>
 103. Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Oct 4 [cited 2023 Dec 5];367(14):1297–309. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22920930/>
 104. Wiviott SD, White HD, Ohman EM, Fox KAA, Armstrong PW, Prabhakaran D, et al. Prasugrel versus clopidogrel for patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction with or without angiography: A secondary, prespecified analysis of the TRILOGY ACS trial. *The Lancet*. 2013;382(9892):605–13.
 105. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Sep 12 [cited 2023 Dec 5];369(11):999–1010. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23991622/>
 106. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, Hromadka M, Varvarovsky I, Dusek J, et al. Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation* [Internet]. 2016 Nov 22 [cited 2023 Dec 5];134(21):1603–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27576777/>

107. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Oct 17 [cited 2023 Dec 5];381(16):1524–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31475799/>
108. Aytekin A, Ndrepepa G, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Wöhrle J, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2020;142(24).
109. Collet JP, Thiele H. Prasugrel over ticagrelor in non-ST-elevation acute coronary syndromes: is it justified? *Eur Heart J* [Internet]. 2021 Jul 8 [cited 2023 Dec 5];42(26):2611–2. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa883>
110. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(23).
111. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, Windecker S, Rinaldi MJ, Gershlick AH, et al. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20).
112. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Jan 21 [cited 2023 Dec 5];37(4):390–9. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv443>
113. Butala NM, Faridi KF, Tamez H, Strom JB, Song Y, Shen C, et al. Estimation of DAPT Study Treatment Effects in Contemporary Clinical Practice: Findings From the EXTEND-DAPT Study. *Circulation* [Internet]. 2022 Jan 11 [cited 2023 Dec 5];145(2):97–106. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34743530/>
114. Kim HS, Kang J, Hwang D, Han JK, Yang HM, Kang HJ, et al. Prasugrel-based de-escalation of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS): an open-label, multicentre, non-inferiority randomised trial. *Lancet* [Internet].

- 2020 Oct 10 [cited 2025 Feb 13];396(10257):1079–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32882163/>
115. Peters: Single dose pharmacokinetics and pharmacodynamics... - Google Scholar [Internet]. [cited 2023 Dec 10]. Available from: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Single-dose+pharmacokinetics+and+pharmacodynamics+of+AZD6140%E2%80%94an+oral+reversible+ADP+receptor+antagonist+%28abstract%29&author=G+Peters&author=G+Robbie&publication_year=2004&journal=Haematologica&pages=14
 116. Van Giezen JJJ, Humphries RG. Preclinical and clinical studies with selective reversible direct P2Y₁₂ antagonists. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2005 Apr [cited 2023 Dec 10];31(2):195–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15852223/>
 117. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* [Internet]. 2006 [cited 2023 Dec 10];27(9):1038–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16476694/>
 118. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Sep 10 [cited 2023 Dec 10];361(11):1045–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717846/>
 119. Choi KH, Song Y Bin, Lee JM, Park TK, Yang JH, Choi JH, et al. Clinical Usefulness of PRECISE-DAPT Score for Predicting Bleeding Events in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Analysis From the SMART-DATE Randomized Trial. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2023 Dec 10];13(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32354228/>
 120. Urban P, Mehran R, Collieran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for

- High Bleeding Risk. *Eur Heart J* [Internet]. 2019 Aug 14 [cited 2023 Dec 10];40(31):2632–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31116395/>
121. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 May 7 [cited 2023 Dec 10];372(19):1791–800. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25773268/>
 122. Orme RC, Parker WAE, Thomas MR, Judge HM, Baster K, Sumaya W, et al. Study of Two Dose Regimens of Ticagrelor Compared With Clopidogrel in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Stable Coronary Artery Disease. *Circulation* [Internet]. 2018 [cited 2023 Dec 10];138(13):1290–300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29930021/>
 123. Aradi D, Dezsı D, Veress G, Merkely B. Prolonging Ticagrelor Beyond a Year of Acute Coronary Syndrome: Worth or Harmful? *Curr Vasc Pharmacol* [Internet]. 2018 Jan 18 [cited 2023 Dec 10];16(5):446–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29345592/>
 124. Kim CJ, Park MW, Kim MC, Choo EH, Hwang BH, Lee KY, et al. Unguided de-escalation from ticagrelor to clopidogrel in stabilised patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention (TALOS-AMI): an investigator-initiated, open-label, multicentre, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2021 Oct 9 [cited 2025 Feb 13];398(10308):1305–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34627490/>
 125. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW, Deffarges S, Bassez C, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2025 Feb 13];38(41):3070–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28510646/>
 126. Zheng YY, Wu TT, Yang Y, Hou XG, Gao Y, Chen Y, et al. Personalized antiplatelet therapy guided by a novel detection of platelet aggregation function in stable coronary artery disease patients undergoing percutaneous coronary intervention: a randomized controlled clinical trial. *Eur Heart J Cardiovasc*

- Pharmacother [Internet]. 2020 [cited 2025 Feb 13];6(4):211–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31603191/>
127. Duke WW. THE RELATION OF BLOOD PLATELETS TO HEMORRHAGIC DISEASE: DESCRIPTION OF A METHOD FOR DETERMINING THE BLEEDING TIME AND COAGULATION TIME AND REPORT OF THREE CASES OF HEMORRHAGIC DISEASE RELIEVED BY TRANSFUSION. J Am Med Assoc [Internet]. 1910 Oct 1 [cited 2023 Dec 10];55(14):1185–92. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/212601>
 128. Hvas AM, Favaloro EJ. Platelet Function Analyzed by Light Transmission Aggregometry. Methods Mol Biol [Internet]. 2017 [cited 2023 Dec 10];1646:321–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28804839/>
 129. Platelet Function Testing: Light Transmission Aggregometry [Internet]. [cited 2023 Dec 10]. Available from: https://practical-haemostasis.com/Platelets/platelet_function_testing_lta.html
 130. Cardinal DC, Flower RJ. The electronic aggregometer: a novel device for assessing platelet behavior in blood. J Pharmacol Methods [Internet]. 1980 [cited 2023 Dec 10];3(2):135–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7392654/>
 131. Paniccia R, Priora R, Liotta AA, Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. Vasc Health Risk Manag [Internet]. 2015 [cited 2023 Dec 10];11:133–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25733843/>
 132. Michelson AD, Frelinger AL, Furman MI. Current options in platelet function testing. Am J Cardiol [Internet]. 2006 Nov 20 [cited 2023 Dec 10];98(10A). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17097417/>
 133. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, Gurbel PA, Tantry US, Huber K, et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y₁₂-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. Eur Heart J [Internet]. 2015 Jul 14 [cited 2023 Dec 11];36(27):1762–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25896078/>
 134. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, Tofler GH, Aylmer G, Klangos I, et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. Circulation [Internet]. 1987 [cited 2023 Dec 11];75(1):131–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3791599/>

135. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, Czeisler CA, Rutherford JD, Willich SN, et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* [Internet]. 1987 Jun 11 [cited 2023 Dec 11];316(24):1514–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3587281/>
136. Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J, Newcomer J, Weng W, Neerchal NK, et al. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: Results from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. *Circulation*. 2007 Jun;115(25):3156–64.
137. Würtz M, Hvas AM, Jensen LO, Kaltoft AK, Tilsted HH, Kristensen SD, et al. 24-hour antiplatelet effect of aspirin in patients with previous definite stent thrombosis. *Int J Cardiol* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2023 Dec 11];175(2):274–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24861258/>
138. Kozinski M, Bielis L, Wisniewska-Szmyt J, Boinska J, Stolarek W, Marciniak A, et al. Diurnal variation in platelet inhibition by clopidogrel. *Platelets* [Internet]. 2011 Dec [cited 2023 Dec 11];22(8):579–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21627410/>
139. Gruber SC, Freynhofer MK, Willheim M, Weiss TW, Egger F, Hübl W, et al. Twenty-four-hour time dependency of clopidogrel effects in patients with acute coronary syndromes: The CiCAD-Study. *Platelets* [Internet]. 2019 May 19 [cited 2023 Dec 11];30(4):506–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29869937/>
140. Aradi D, Storey RF, Komócsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* [Internet]. 2014 Jan [cited 2023 Dec 11];35(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24067509/>
141. Multiplate® Analyzer | roche.de [Internet]. [cited 2023 Dec 10]. Available from: <https://www.roche.de/diagnostik/produkte-loesungen/systeme/multiplate-analyzer>
142. Aradi D, Tornóyos A, Pintér T, Vorobcsuk A, Kónyi A, Faluközy J, et al. Optimizing P2Y₁₂ receptor inhibition in patients with acute coronary syndrome on the basis of platelet function testing: impact of prasugrel and high-dose

- clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014 Mar 25 [cited 2023 Dec 11];63(11):1061–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24486281/>
143. Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehilli J, Vogt W, Schömig A, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2009 Mar 10 [cited 2023 Dec 11];53(10):849–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19264241/>
 144. Tóth O, Calatzis A, Penz S, Losonczy H, Siess W. Multiple electrode aggregometry: A new device to measure platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost*. 2006 Dec;96(6):781–8.
 145. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *The Lancet* [Internet]. 2017 Oct 14 [cited 2023 Dec 11];390(10104):1747–57. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673617321554/fulltext>
 146. Freynhofer MK, Hein-Rothweiler R, Haller PM, Aradi D, Dézsi DA, Gross L, et al. Diurnal Variability of On-Treatment Platelet Reactivity in Clopidogrel versus Prasugrel Treated Acute Coronary Syndrome Patients: A Pre-Specified TROPICAL-ACS Sub-Study. *Thromb Haemost* [Internet]. 2019 [cited 2025 Mar 9];119(4):660–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30695790/>
 147. Jaitner J, Stegherr J, Morath T, Braun S, Bernlochner I, Schömig A, et al. Stability of the high on-treatment platelet reactivity phenotype over time in clopidogrel-treated patients. *Thromb Haemost* [Internet]. 2011 Jan [cited 2023 Dec 11];105(1):107–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20978709/>
 148. Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P, Hayward CPM, Kenny D, Nugent D, et al. Recommendations for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC/ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2023 Dec 11];11(6):1183–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.12231>

149. Williams MS, Ng'alla LS. Heparin therapy leads to platelet activation and prolongation of PFA-100 closure time. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* [Internet]. 2005 Dec [cited 2023 Dec 11];10(4):273–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16382263/>
150. Klein B, Faridi A, Von Tempelhoff GF, Heilmann L, Mittermayer C, Rath W. A whole blood flow cytometric determination of platelet activation by unfractionated and low molecular weight heparin in vitro. *Thromb Res* [Internet]. 2002 Dec 15 [cited 2023 Dec 11];108(5–6):291–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12676188/>
151. Aggarwal A, Sobel BE, Schneider DJ. Decreased platelet reactivity in blood anticoagulated with bivalirudin or enoxaparin compared with unfractionated heparin: implications for coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2002 [cited 2023 Dec 11];13(3):161–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12355033/>
152. Sibbing D, Morath T, Braun S, Stegherr J, Mehilli J, Vogt W, et al. Clopidogrel response status assessed with Multiplate point-of-care analysis and the incidence and timing of stent thrombosis over six months following coronary stenting. *Thromb Haemost* [Internet]. 2010 Jan [cited 2023 Dec 11];103(1):151–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20062919/>
153. Yukhanyan L, Freynhofer MK, Siller-Matula J, Schrör K, Huber K. Genetic variability in response to clopidogrel therapy and its clinical implications. *Thromb Haemost* [Internet]. 2011 [cited 2023 Dec 11];105 Suppl 1(SUPPL. 1):55–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21479337/>
154. Suárez-Barrientos A, López-Romero P, Vivas D, Castro-Ferreira F, Núñez-Gil I, Franco E, et al. Circadian variations of infarct size in acute myocardial infarction. *Heart* [Internet]. 2011 Jun [cited 2023 Dec 11];97(12):970–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21525526/>
155. Henry P, Vermillet A, Boval B, Guyetand C, Petroni T, Dillinger JG, et al. 24-hour time-dependent aspirin efficacy in patients with stable coronary artery disease. *Thromb Haemost* [Internet]. 2011 Feb [cited 2023 Dec 11];105(2):336–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21136023/>

156. Morel-Kopp MC, Tan CW, Brighton TA, McRae S, Baker R, Tran H, et al. Validation of whole blood impedance aggregometry as a new diagnostic tool for HIT: Results of a large Australian study. *Thromb Haemost*. 2012 Mar;107(3):575–83.
157. Hu Y, Yuan M, Lu X. Thrombocytopenia induced by both aspirin and clopidogrel in the same patient. *Int J Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2013 Mar [cited 2023 Dec 11];51(3):228–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23357845/>
158. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Aug 24 [cited 2023 Dec 11];355(8):809–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16928996/>
159. Aster RH. Immune thrombocytopenia caused by glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Chest* [Internet]. 2005 [cited 2023 Dec 11];127(2 Suppl):53S-59S. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15706031/>
160. Epelman S, Nair D, Downey R, Militello M, Askari AT. Eptifibatide-induced thrombocytopenia and thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2006 Oct [cited 2023 Dec 11];22(2):151–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17008982/>
161. Tempelhof MW, Benzuly KH, Fintel D, Krichavsky MZ. Eptifibatide-induced thrombocytopenia: With thrombosis and disseminated intravascular coagulation immediately after left main coronary artery percutaneous coronary angioplasty. *Tex Heart Inst J* [Internet]. 2012 Sep 27 [cited 2023 Dec 11];39(1):86–91. Available from: <https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/eptifibatide-induced-thrombocytopenia-with-thrombosis-and-dissemi>
162. Giuliano C, Edwin SB, Kador H, Mooney M. Eptifibatide-induced thrombocytopenia and subsequent thrombosis. *Journal of Pharmacy Technology* [Internet]. 2012 [cited 2023 Dec 11];28(4):146–50. Available from: https://www.researchgate.net/publication/258179390_Eptifibatide-Induced_Thrombocytopenia_and_Subsequent_Thrombosis
163. Gao C, Boylan B, Bougie D, Gill JC, Birenbaum J, Newman DK, et al. Eptifibatide-induced thrombocytopenia and thrombosis in humans require

FcγRIIa and the integrin β3 cytoplasmic domain. J Clin Invest [Internet]. 2009 Mar 2 [cited 2023 Dec 11];119(3):504–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19197137/>

X. Saját publikációk jegyzéke

1. Impact of Test Conditions on ADP-Induced Platelet Function Results With the Multiplate Assay: Is Further Standardization Required?

Dezsi DA, Merkely B, Skopál J, Barabás E, Várnai K, Faluközy J, Veress G, Alotti N, Aradi D.

J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2017 Sep

IF: 2,570

2. Diurnal Variability of On-Treatment Platelet Reactivity in Clopidogrel versus Prasugrel Treated Acute Coronary Syndrome Patients: A Pre-Specified TROPICAL-ACS Sub-Study.

Freynhofer MK, Hein-Rothweiler R, Haller PM, Aradi D, **Dezsi DA**, Gross L, Orban M, Trenk D, Geisler T, Huczek Z, Toth-Gayor GG, Massberg S, Huber K, Sibbing D. Thromb Haemost. 2019 Apr;119(4):660-667.

IF: 4,385

3. Eptifibatide-induced thrombocytopenia leading to acute stent thrombosis.

Dezsi DA, Bokori G, Faluközy J, Bujáky C, Fogarassy G, Veress G, Aradi D.

J Thromb Thrombolysis, 2016 Apr, 41(3):522-4.

IF: 2,142

Egyéb saját publikációk:

4. Prolonging Ticagrelor Beyond a Year of Acute Coronary Syndrome: Worth or Harmful?

Aradi D, **Dezsi D**, Veress G, Merkely B.

Curr Vasc Pharmacol. 2018;16(5):446-450.

IF: 2,583

5. Antithrombotic treatment in anticoagulated atrial fibrillation patients undergoing percutaneous coronary intervention

Dézsai CA, Dézsai BB, **Dezsi DA**

Eur J Intern Med, 2017 May.

IF: 3,282

6. Management of dental patients receiving antiplatelet therapy or chronic oral anticoagulation: A review of the latest evidence.

Dézsai CA, Dézsai BB, **Dezsi AD.**

Eur J Gen Pract. 2017 Dec;23(1):196-201.

IF: 1,410

7. Triple therapy with dual antiplatelet treatment and direct oral anticoagulants - Response to a letter. Dézsai CA, Dézsai BB, **Dezsi DA.**

Eur J Intern Med. 2017 Sep 7.

8. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial.

Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al. TROPICAL-ACS Investigators, **Dezsi AD as collaborator** (13) Lancet 2017 Oct 14;390(10104):1747-1757.

Saját nemzetközi poszterek/előadások:

Eptifibatide-induced thrombocytopenia complicated by acute stent thrombosis

DA Dézsi, G Bokori, J Faluközy, C Bujáky, G Fogarassy, G Veress , D Aradi

TCT, San Francisco, CA, USA, 2015. October.

Revascularization of infarct-related arteries: what should lead our decision-making?

DA Dézsi, L Tóth, J Faluközy, C Bujáky, G Fogarassy, G Veress , D Aradi

TCT, Washington DC, USA, 2016. October.

Iatrogenic aortic dissection and treatment during PCI

DA Dézsi, Cs Jenet, M Csiszár, J Faluközy, G Veress, Gy Nagy, D Aradi

TCT, Denver, CO, USA, 2017. October.

Incidence and clinical importance of the left coronary system originating from the right

DA Dézsi, Cs Jenet, B Szilveszter, P Maurovich-Horvát, J Faluközy, G Veress, B Merkely, D Aradis

TCT, Denver, CO, USA, 2017. October.

Eptifibatide-induced thrombocytopenia complicated by acute stent thrombosis

DA Dézsi, G Bokori, J Faluközy, C Bujáky, G Fogarassy, G Veress , D Aradi

EuroPCR, Paris, France, 2015. May.

Platelet function testing: impact of test conditions

DA Dézsi, B Merkely, J Skopál, E Barabás, K Várnai, J Faluközy, G Veress, D Aradi

EuroPCR, Paris, France, 2016. May.

XI. Köszönetnyilvánítás

Ezúton is nagyon köszönöm Prof. Dr. Merkely Bélának és Dr. Aradi Dánielnek a kitartó ösztönzést és mindenkori támogatást!