

A magas vérlemezke reaktivitás és a vérlemezke funkció
teszten alapuló trombocita aggregáció gátló kezelési stratégiák
klinikai hatása perkután koszorúér beavatkozás után

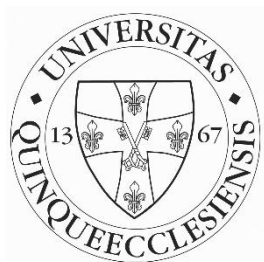
Ph.D. tézis

Dr. Tornyos Adrienn

Témavezetők:

Prof. Dr. Komócsi András

Dr. Aradi Dániel



Doktori Iskola vezetője:

Prof. Dr. Bogár Lajos

Programvezető:

Dr. Szokodi István

OGYDHT Pécs

Pécsi Orvostudományi Egyetem, Általános Orvostudományi Kar

Szívgyógyászati Klinika

2021

Bevezetés

A szívizom revaszkularizációjának hosszú távú sikere megköveteli a farmakológiai és intervenciós kezelési protokollok optimalizálását, amelyek figyelembe veszik a trombotikus és vérzéses szövődményeket. A jelenlegi terápiás ajánlásokon alapuló kezelés azonban még mindig nem képes teljes mértékben kiküszöbölni ezeket a nemkívánatos eseményeket a perkután koronária intervenciót (PCI) követően. A PCI rövid- és hosszú távú eredményessége többtényezős, és függ a klinikai körülményektől (krónikus vagy akut koszorúér-betegség), a koszorúér-betegség összetettségétől, az operatőr tapasztalatától, a beteg állapotától és a társbetegségektől. A PCI utáni legfontosabb iszkémiás szövődmények közé tartozik a korábban stentelt szegmens trombózisa miatti visszatérő iszkémia, vagy a kezelt ér intima rétegének túlbujánzása, amely megvastagodott neointimához és csökkent érlumenhez vezet.

Iszkémiás szövődmények PCI után

Stent trombózis

A stent trombózis (ST) a legfontosabb rövid távú szövődmény PCI után, amelyet többnyire a korábban stentelt szegmens teljes elzáródása okoz, és általában akut miokardiális infarktusból (AMI) nyilvánul meg, és szignifikánsan összefügg a mortalitással (1) (2). Ez egy többtényezős nemkívánatos esemény, amely mind a procedurális és a klinikai rizikó faktoroktól, valamint a vérlemezke- és véralvadási tényezőktől is függ (3). Az Academic Research Consortium (ARC) definíciója alapján az ST meghatározott, valószínű vagy lehetséges kategóriába sorolható (4). Alternatív megoldásként a ST osztályozható az előfordulás időpontja alapján, mely szerint következő kategóriákba sorolható: korai (≤ 30 napos), amely tovább oszlik akut (az első 24 órában) és szubakut (2–30. nap), késői (31 nap és 1 év között), és nagyon késői (1 éven túl). A határozott ST 0,5-1,9%-ban fordul elő 12 hónap után, és a legalacsonyabb azokban a betegekben, akiket új generációs gyógyszerkibocsátó stenttel (DES) kezeltek. Számos nagy volumenű randomizált vizsgálat kimutatta az aszpirin és tienopiridin adásával végzett kettős trombocita aggregáció gátló terápia (DAPT) eredményességet a stent trombózis és a vérzéses szövődmények csökkentésében, összehasonlítva az

aszpirin monoterápiával vagy az aszpirin plusz orális antikoaguláns használatával, amely a kezdeti standard kezelés volt PCI után (5) (6) (7) (8). Egy nemrégiben végzett randomizált vizsgálat azt is kimutatta, hogy a DAPT az aszpirin monoterápiához képest hatékonyabban csökkenti a nagyon késői stent trombózisok előfordulását (9). Az újabb P2Y12 inhibitorok, a prasugrel és a ticagrelor szignifikánsan csökkentették a korai és késői stent trombózist a klopidoгрélhez képest akut koronária szindrómában (ACS) szenvedő betegeknél, azonban mindkét új P2Y12 gátló alkalmazása esetén szignifikánsan megnőtt a súlyos vérzéses szövődmények aránya (2) (10).

In-stent resztenózis

A PCI-t követő 9-12 hónapon belül a leggyakoribb nemkívánatos esemény az in-stent resztenózis (ISR) miatti revaszkularizáció (11). Az ISR egy krónikus folyamat, amelyet az endotél- és simaizomsejtek túlbujzása okoz és neointimális hiperpláziához vezet a stentelt szegmensben, amely fokozatosan csökkenti a lument (12) (13). Az ST-hoz hasonlóan az ISR kialakulásában szintén számos kockázati tényező játszik szerepet, mint például procedurális, klinikai és hemorheológiai rendellenességek (lassú áramlás, rossz kiáramlás (14) (15). A trombocita aktiváció és az elégtelen antitrombocita terápia szintén jelentős szerepet játszhat az ISR kialakulásában, mivel az aktivált vérlemezkék a növekedési faktorok felszabadításával és a leukociták toborzásával kiválthatják a neointimális réteg proliferációját (12).

Az esetek többségében az ISR stabil koszorúér-betegségként (CAD) nyilvánul meg visszatérő stabil anginával. Azonban miokardiális infarktusként (MI) is megjelenhet (16) (17) (18), és angiográfiai szempontból ilyen esetben agresszív resztenózis és a céllézió teljes elzáródása jellemzi. Az ISR-ban a MI egyik legvalószínűbb magyarázata a késői stent trombózis, amelyet a nem teljes neointimális lefedettség, a trombocita aggregáció gátló terápia korai befejezése és/vagy a megnövekedett neointimális trombogén szöveti faktorok, például szöveti faktor és kollagén okozhat (16).

Az ISR okozta célér-revaszkularizáció (TVR) prevalenciája 9-15% BMS esetén és <5% új generációs DES esetén (19). A DES sikeresen csökkentette az ISR incidenciáját a BMS-hez képest a stentből az intima rétegbe felszabaduló antiproliferatív és/vagy citosztatikus gyógyszereknek köszönhetően, amelyek megakadályozzák a neointima

túlburjánzást és az ISR kialakulását. Másrészt ezek az antiproliferatív hatások a stentelt szegmens elhúzó endotelizációjához vezetnek, ami stent trombózishoz vezethet, ezért a kezelési stratégiában lényeges szerepe van a megfelelő trombocita aggregáció ellenes terápiának.

A legújabb európai irányelvek a gyógyszerkibocsátó ballont (DEB) és a DES-t az ISR kezelésének egyenrangú lehetséges alternatíváinak tekintik, mivel számos randomizált vizsgálat kimutatta a DEB biztonságosságát, hatásosságát és nem rosszabb hatását a DES-hez képest az ISR kezelésében (20) (20) 21) (22) (23) (24) (25) (26) (27).

Trombocita aggregáció gátló terápia

COX-1 gátló: Aszpirin

Az aszpirin a leggyakrabban használt fájdalomcsillapító és trombocita aggregáció gátló szer. Az irreverzibilis COX-1 (ciklooxygenáz) gátláson alapuló vérlemezke aggregáció gátlás a modern kardiológia egyik leghatékonyabb kezelési módja, hatékonyságát és előnyeit számos tanulmány támasztja alá a szívkoszorúér betegségek szinte teljes spektrumában.

ADP-receptor gátlók

Az ADP (adenozin-difoszfát) receptor antagonisták molekuláris célpontja a P2Y₁₂ receptor, amely a vérlemezkék felületéhez kötött fehérje, és a vérlemezke aktiváció egyik kulcsfontosságú elindítója (28). A P2Y₁₂ receptor egy G-fehérjéhez kötött receptor, és az adenozin-difoszfát aktiválja. Az ADP a P2Y₁₂ receptorhoz kötődik, ami az adenil-cikláz gátlásához vezet, és a cAMP (ciklikus adenozin-monofoszfát) intracelluláris szintjének csökkenéséhez vezet. A cAMP redukciója csökkenti az értágító hatású foszfoprotein (VASP) foszforilációját, ami a glikoprotein IIb/IIIa receptorok aktiválásához vezet (29). A glikoprotein IIb/IIIa receptorok aktiválása fokozza a tromboxán termelést és ezáltal a vérlemezke aggregációt (30). Ezek a gyógyszerek antagonizálják a P2Y₁₂ trombocita receptorokat, és ez a vérlemezke aggregáció csökkenéséhez vezet, ami gátolja a trombus képződést.

A tienopiridinek csoportjába tartozik a tiklopidin, a klopidoგრél és a prasugrel ezek prodrugok, amelyek a P2Y₁₂ receptor irreverzibilis gátlását okozzák. A tienopiridinek a májban és a bélrendszerben aktív metabolitokká metabolizálódnak (31). A ticagrelor a nem tienopiridinek családjába tartozik, és reverzibilis P2Y₁₂ receptor antagonist. A

ticagrelor nem prodrug, nem igényel metabolikus aktiválást, és közvetlenül a P2Y12 receptorra hat, ami gyorsabb hatást eredményez.

Tiklopidin

A tiklopidin volt az első generációs tienopiridin, amelyet kivontak a klinikai alkalmazásból a vérképzőszervi mellékhatások, például a trombotikus trombocitopeniás purpura, aplasztikus anémia és a neutropénia magas előfordulása miatt. A lehetséges súlyos mellékhatások mellett a fő hátrányok közé tartozott a lassú hatáskezdés (kb. 24 óra), a gyomor-bélrendszeri tünetek, a bőrkiütés és a napi kétszeri fogyasztás. A gyógyszer klinikai alkalmazását gyorsan felváltotta a klopidogréll, mivel az utóbbi gyorsabban hatott és biztonságosabb volt, főként az allergia, a bőr és a gyomor-bélrendszeri mellékhatások, valamint a neutropénia tekintetében (32) (33).

Klopidogréll

A klopidogréll egy második generációs tienopiridin, amely egy prodrug és két úton metabolizálódik. A gasztrointesztinális felszívódást követően a klopidogréll csaknem 75%-a inaktív metabolittá hidrolizálódik a vér észterázai révén és a glükuronidáció révén gyorsan kiürül, majd a vesén keresztül választódik ki. A másik út a máj metabolikus aktiválása a citokróm P450 (CYP450) enzimrendszeren keresztül, amely kétlépéses folyamat. Először a klopidogréll oxidáció útján 2-oxo-klopidogréllé metabolizálódik és tiolszármazékká hidrolizálódik, amely az aktív metabolit és irreverzibilisen kötődik a P2Y12 receptorhoz (34). Ezeket a folyamatokat főként a CYP2C19 katalizálja. A CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5 izoenzimek szintén részt vesznek a klopidogréll metabolizmusában, azonban kisebb mértékben (35).

Bár a klopidogréll aktivitás/toxicitás aránya jobb volt, mint a tiklopidine, a betegek jelentős részénél a klopidogréll bioaktivációjának hatékonysága csökken. A csökkent aktiváció fő oka a CYP2C19 polimorfizmus, amely a kaukázusi populáció körülbelül 30%-ánál fordul elő. Ez a CYP2C19 izoenzimek működésének elvesztéséhez és a klopidogréll csökkent metabolizációjához vezet (36). Ezenkívül a CYP2C19 gátló gyógyszerek kölcsönhatásba léphetnek a klopidogréll metabolizmusával és az aktivitás csökkenéséhez vezethetnek. A rabeprazol és a pantoprazol kivételével minden protonpumpa-gátlót a máj CYP450 enzimeje metabolizál, ez gyógyszerkölcsönhatásokat illetve az aktív metabolitok képződésének károsodását okozhatja (37).

A klopidogréll klinikailag jóváhagyott adagja 600 mg telítő adag és 75 mg napi fenntartó adag per os, ezt követően a klopidogréll hatása 2 óra elteltével mérhető, a csúcshatás pedig 6 óra múlva jelentkezik.

Számos randomizált vizsgálat kimutatta, hogy a klopidogréll hatékony trombocita aggregációt gátló szer azáltal, hogy jelentősen csökkenti az iszkémiás eseményeket koszorúér-betegségben szenvedő betegeknél, az aszpirinnel összehasonlítva (38), illetve a kettős trombocita aggregáció klinikai előnyeit klopidogréllal aszpirin mellett (39) (40) (41).

Sok éven át az aszpirinnel és klopidogréllal végzett kettős kezelés rutinszerű gyakorlat volt, és a fő trombocita gátló szerként szolgált az iszkémiás szívbetegségben szenvedő betegek trombotikus eseményeinek megelőzésében, de a klopidogréll következetlen és kiszámíthatatlan hatékonysága, valamint nem hatékony biológiai hozzáférhetősége korlátozta alkalmazását magas vérlemezke reaktivitással (high platelet reactivity: HPR) rendelkező betegeknél és alátámasztotta az új, erősebb P2Y₁₂-blokkolók szükségességét, amelyek konzisztensebb ADP-receptor gátlással rendelkeznek.

Új generációs P2Y₁₂ receptor inhibitorok

Az új generációs P2Y₁₂ receptor inhibitorok célja ezeknek a problémáknak a megoldása volt az iszkémiás szívbetegségben szenvedő betegek kimenetelének javításával. Ezek az ADP-receptor antagonisták gyorsabb, következetesebb és erősebb vérlemezke gátlást érnek el azáltal, hogy a klopidogréllhez képest hatékonyabban antagonizálják a P2Y₁₂ receptort. Bár az új P2Y₁₂-blokkolók az iszkémiás események szignifikáns csökkenésével járnak, ennek az erősebb trombocita gátlásnak az ára a magasabb vérzéses kockázat (42) (43). Az európai irányelvek a ticagrelort és a prasugrelt részesítik előnyben a klopidogréllal szemben az akut koronária szindrómában (ACS) szenvedő betegeknél 12 hónapig aszpirin mellett (44). Azonban a generikus klopidogréll széles körű elterjedése együttesen az új generációs gyógyszerek magasabb kezelési költségével, illetve vérzéses kockázatával azt sugallja, hogy személyre szabott, egyéni trombocita aggregációt gátló terápia szükséges a maximális hatékonyság elérése érdekében. Stabil koszorúér betegségben (CAD) szenvedő betegeknél 6 hónapig aszpirin mellett klopidogréll alkalmazása javasolt (44).

Prasugrel

A prasugrel egy harmadik generációs tienopiridin, amely a klopidoegrélnél gyorsabb, erősebb és egyenletesebb fokú P2Y₁₂-gátlást biztosít. A prasugrel és a klopidoegrél közötti fő különbség az, hogy a prasugrel hatékonyabban metabolizálódik, mint a klopidoegrél. A prasugrel metabolizmusa a belekben kezdődik, ahol az észteráz tiolaktonná metabolizálja, amely azután egyetlen CYP-függő lépésben aktív metabolittá alakul. Ez azt jelenti, hogy a prasugrelt és metabolitjait nem inaktiválják a plazmaészterázok, és minden felszívódott molekula aktív metabolitokká alakul. A prasugrelt nem metabolizálja a CYP2C19 és a genetikai CYP variánsok nincsenek jelentős hatással a prasugrel aktív metabolitjaira. Ezenkívül a gyógyszerkölcsonhatások nem befolyásolják a prasugrel metabolizációját és hatékonyságát (45) (46).

A prasugrel klinikailag jóváhagyott dózisa egy 60 mg-os telítő adag melyet 10 mg-os napi fenntartó adag követ. A telítő adag után 30 perccel a trombocita gátlás mértéke megegyezik a 600 mg-os klopidoegrél csúcshatásával, és a prasugrel körülbelül 2 óra múlva elért csúcshatása 2-3-szor erősebb trombocita gátlást ér el, mint a klopidoegrél.

Ticagrelor

A ticagrelor egy új kémiai osztályba, a ciklopentil-triazolopirimidinbe (CPTP) tartozik (44). A ticagrelor 2010-ben jelent meg Európában, 2011-ben pedig az USA-ban.

A ticagrelor volt a P2Y₁₂ receptor első közvetlen orális reverzibilis inhibitora. A ticagrelor nem prodrug, nincs szükség metabolikus aktiválásra. Gyorsan felszívódik, és enzimatis le bomlás on megy keresztül legalább egy aktív metabolittá, amely majdnem olyan erős, mint kiindulási vegyülete, és az eredeti molekulával együtt felelős a receptor gátlásáért (46). A ticagrelor jobb farmakokinetikai és farmakodinámias profillal rendelkezik a jelenleg elérhető gyógyszerekhez képest, amelyek plazma felezési ideje kb. 12 óra. A prasugrelhez hasonlóan a ticagrelort nem metabolizálják a CYP enzimek, és a CYP2C19 genotípusok nem befolyásolják a ticagrelor hatását (35).

A ticagrelor sokkal erősebben gátolja a trombocita aggregációt, mint a klopidoegrél, és a klopidoegrélhez képest a ticagrelor jelentős kockázatcsökkenést mutatott az összetett iszkémiás kimenetekben, ugyanakkor jelentősen megnőtt a súlyos vérzéses szövődmények aránya és a nehézlégzéses epizódok száma a betegeknél. (42) (47).

A ticagrelor jóváhagyott klinikai adagja egy 180 mg-os telítő adag és egy napi kétszeri 90 mg-os fenntartó adag.

Magas vérlemezke-reaktivitás a klopidoгрél kezelés során

Korábbi vizsgálatokban az aktív metabolit koncentrációinak egyéenkénti széles eltérését mutatták ki a klopidoгрél ajánlott telítő és fenntartó dózisának beadása után (48) (49) (50). A klopidoгрél metabolizmusában az egyik kulcsfontosságú enzim a CYP2C19, amely a biotranszformáció mindkét lépésében részt vesz. A CYP2C19 enzim polimorfizmusa csökkent enzimaktiváshoz és a klopidoгрél aktív metabolitjának csökkenéséhez vezet. Az aktív metabolit elégtelen képződése nagymértékben felelős a kezelés utáni trombocita reaktivitás egyének közötti különbségeiért (51). Mivel az aktív metabolit képződését genetikai, klinikai és farmakológiai tényezők befolyásolják, a magas vérlemezke reaktivitás (HPR) kialakulása többtényezős folyamat (52).

Számos tanulmány kimutatta, hogy a klopidoгрél kezelés során HPR-vel rendelkező betegeknél nagyobb volt az ismétlődő iszkémiás események kockázata (53). Egy 20 vizsgálatot és csaknem 9200 beteget magában foglaló metaanalízisben kimutatták, a HPR a nem halálos MI kockázatának 3-szorosával, a kardiovaszkuláris (CV) halálozás 3,4-szeresével és a ST kockázatának 4-szeresével társult és független előrejelzője a visszatérő iszkémiás eseményeknek és a koszorúér-stent beültetés utáni mortalitásnak (52). A HPR prevalenciája nagy heterogenitást mutatott a bevont vizsgálatokban 32,3%-os átlaggal (53). Az azóta publikált nagyszabású randomizált vizsgálatok eredményei is alátámasztják ezeket a megállapításokat (54).

Célkitűzések

Tanulmányaink fő céljai a következők voltak:

A. A P2Y₁₂ gátlás optimalizálásának klinikai és farmakodinámiás hatásának meghatározása trombocita funkciós vizsgálatok alapján akut koronária szindrómában szenvedő betegeknél perkután koronária beavatkozást követően.

B. A magas trombocita reaktivitás, valamint a hagyományos rizikófaktorok és a procedurális jellemzők hatásának értékelése a klinikai kimenetelre ISR-miatt DEB-nal végzett PCI-t követően.

Módszerek

Felépítés

Tanulmányaink részeként a Pécsi Tudományegyetem Szívgyógyászati Klinikáján két egycentrumos prospektív regisztert készítettünk (PECS-HPR valamint PECS-DEB regiszter). Célunk az volt, hogy valós, magas kockázatú akut koronária szindrómában szenvedő betegeket vonjunk be PECS-HPR nevű regiszterünkbe, valamint stabil koronária szindrómás ISR miatt DEB-nal kezelt betegeket a PECS-DEB nevű regiszterünkbe.

Betegcsoportok

PECS-HPR regiszter:

2011. szeptember 1-jétől centrumunkba érkező magas kockázatú ACS-ban szenvedő betegeket vontunk be a vizsgálatba, akiket előzetesen klopidozával kezeltek, és sikeres PCI-n estek át stent beültetéssel, és ezen kívül nem volt ellenjavallata a P2Y₁₂ gátlóval való 1 éves kezelésnek. A klopidozál előkezelést magába foglalta a 600 mg-os telítő dózis alkalmazását PCI előtt vagy alatt, vagy előzetes több mint 5 napig tartó napi 75 mg-os kezelést. A kizárási kritériumok közé tartozott a krónikus orális antikoaguláns kezelés indikációja és a 80 év feletti életkor, a klopidozál előkezelés hiánya vagy más P2Y₁₂ inhibitorok PCI előtti vagy alatti alkalmazása. Fontos, hogy a ticagrelor nem volt elérhető Magyarországon a vizsgálati időszak alatt.

PECS-DEB regiszter:

2009. október 1-től kezdődően az ISR miatt DEB-nal kezelt betegeket vontuk be regiszterünkbe. A regiszterünknek nem voltak kizárási kritériumai.

Valamennyi a vizsgálatunkba bevont beteg megfelelő felvilágosításban részesült a vizsgálatot illetően, és írásos beleegyezését adta a felkínált tromboocita aggregáció gátló terápia betartására, valamint arra, hogy a PCI után 1 évig elérhető legyen személyes es/vagy telefonos nyomon követésre.

Perkután koszorúér beavatkozás

A revaszkularizációs stratégia, illetve technika megválasztása a beavatkozást végző orvos szabad belátása szerint történt. Minden beteg 60-80 NE/kg frakcionálatlan

heparint kapott a PCI során. A tirofibánt a kezelő belátása szerint 25 mg/ttkg bólusban, majd opcionálisan 6–12 órás infúzióban adták az ACS-ban szenvedő betegeknek.

A vérlemezke funkció vizsgálata és a P2Y₁₂ gátló kezelés megválasztása

A vérlemezke funkció vizsgálatát Multiplate analizátorral (Roche Diagnostics GmbH, Rotkreuz, Svájc / Mannheim, Németország) vénás vérmintából végeztük 6-36 órával a PCI után. Ha tirofibánt alkalmaztak a PCI során, a vérlemezke-funkció értékelését a kezelés befejezése után 24 órára halasztottuk. HPR esetén az adenosin-difoszfát (ADP) teszt értéke nagyobb mint 46 U. (55)

PECS-HPR regiszter:

Azon ACS-más betegeknél, akiknek nem volt HPR-suk standard dózisu (75 mg/nap) generikus klopidoгрél adását folytattuk a PCI-t követően (nem HPR csoport). A HPR-es ACS-más betegeket vagy prasugrelre (HPR + prasugrel csoport) állítottuk át 60 mg telítő adaggal, majd 10 mg/nap fenntartó adaggal, vagy módosított, nagy dózisu klopidoгрél (HPR + klopidoгрél csoport) kezelésben részesült. (56) Ami azt jelentette, hogy a betegeket további 600 mg telítő dózissal kezeltük egymást követő napokon maximum négy alkalommal, addig amíg a vérlemezke reaktivitás normalizálódott. Az eredményt naponta végzett vérlemezke funkció vizsgálattal ellenőriztük. A vérlemezke-reaktivitás elért szintjének megfelelően 75 mg/nap (nem HPR) vagy 150 mg/nap (HPR) fenntartó dózist alkalmaztunk.

A betegeket nem randomizáltuk az egyes kezelési csoportokba. A kezelés megválasztása a 7 katéterező orvos döntésén alapult. Néhány kezelő orvos a prasugrelre való átállást részesítette előnyben, míg mások a nagy dózisu klopidoгрél használatát támogatták.

Minden beteg 300 mg aszpirin telítő dózisban, majd 100 mg/nap fenntartó dózisban részesült.

PECS-DEB regiszter:

Az ISR miatt kezelt betegeknél a trombocita aggregáció gátló kezelés az aktuális európai irányelvek szerint történt. (3) Minden beteg 100 mg aszpirint kapott és az orális P2Y₁₂ gátlók közül a klopidoгрél volt a választandó gyógyszer. Az egy éven belül korábban akut miokardiális infarktuson átesett betegek egy kis csoportját prasugrellel kezelték korábban, amelyet a vérlemezke funkciós vizsgálattól függetlenül folytattunk. A

klopidogrél kezelésben részesülő betegek a kezelést egy a kezelő által meghatározott opcionális telítő adaggal folytatták a PCI időpontjában. A krónikus P2Y12-inhibitorral nem rendelkező betegeket 300/600 mg-os klopidogrél telítő dózissal kezeltük, majd 75 mg/nap fenntartó adaggal folytattuk. A trombocita funkciós tesztek eredményei nem vezettek a kezelés korrekciójához a P2Y12-inhibitor kezelést illetően ISR miatt kezelt betegeknél.

A betegek 12 hónapig részesültek a kettős trombocita aggregáció gátló terápiában.

Regisztrált adatok

Az adatokat prospektív módon gyűjtöttük a kórházi kórlapokból és nyilvántartásokból, a nyomon követés során felvett adatokból és az országos halálozási adatbázisból. A nyomon követési adatokat az index PCI után 12 hónappal tervezett személyes vagy telefonos vizit során regisztráltuk. A részletes procedurális adatokat, a betegek rizikófaktorait, demográfiai jellemzőit, gyógyszerelését és laboratóriumi paramétereit is rögzítettük.

Klinikai végpontok és követés

A klinikai utánkövetés mindkét vizsgálat esetén az index PCI-t követően 1 év volt.

A PECS-HPR regiszter elsődleges összetett hatékonysági végpontja az összmortalitás, a stent trombólis, a nem halálos kimenetelű szívinfarktus vagy a stroke volt 1 éves követés során. Az elsődleges biztonsági végpont a súlyos vérzéses események előfordulása volt.

A PECS-DEB regiszter elsődleges végpontja a jelentős kedvezőtlen kardiális események (major adverse cardiac events, MACE) előfordulása volt, amelyet a kardiovaszkuláris mortalitás, bármilyen revaszkularizáció, szívinfarktus vagy stroke/tranziens iszkémiás roham (TIA) együtteseként határoztunk meg.

A másodlagos végpontok közé tartoztak mindkét regiszter esetén az összetett végpont egyes elemei ezen kívül a célér revaszkularizáció gyakorisága.

Az Academic Research Consortium (ARC) definíciója alapján a ST meghatározott, valószínű vagy lehetséges kategóriába sorolható. (4) A szívinfarktus az univerzális definíció szerint került meghatározásra, beleértve az 1-es, 4a és 4b típust a PECS-HPR regiszterben (58). A 4-es típusú periprocedurális miokardiális infarktus nem számított végpontnak a PECS-DEB nyilvántartásban. A bármilyen revaszkularizáció magában

foglalta a koszorúerek perkután vagy sebészeti beavatkozásait a DEB PCI után. A stroke és a TIA meghatározása az American Heart Association / American Stroke Association definíciója szerint történt. (59) (60) A súlyos vérzést a Bleeding Academic Research Consortium (BARC) kritériumai szerint határoztuk meg, beleértve a 3-as és 5-ös típust. (61)

Statisztikai analízis

A normál eloszlású folytonos változókat átlag \pm szórás (SD), míg a nem normál eloszlású változók medián és interkvartilis tartományban tüntettük fel. A kategorikus változókat előfordulási gyakoriságban és százalékban fejeztük ki. A csoportok közötti különbségeket Fisher-féle egzakt teszttel vagy khi-négyzet teszttel értékeltük a kategorikus változók esetén. A normál eloszlású folytonos változók összehasonlítására párosítatlan t-próbát használtunk, míg a nem normális eloszlású változókat Mann-Whitney U teszttel hasonlítottuk össze.

A HPR-res betegeket Cox-regressziós modellben hasonlítottuk össze a nem HPR-es csoporttal. A kockázati arányokat (HR) és a 95%-os konfidencia intervallumokat (CI) a klinikai végpontok utankövetéskori előfordulására számítottuk. Cox-regresszió és Kaplan-Meier-analízist végeztünk a demográfiai, klinikai és procedurális jellemzők vizsgálati végpontokra gyakorolt hatásának elemzésére. A változókat egyváltozós, valamint többváltozós Cox-analízisben értékeltük. Az egyváltozós Cox-analízis során $p < 0,10$ (PECS-DEB regiszter) / $p < 0,05$ (PECS-HPR regiszter) küszöbértékű kovariánsokat egy kezdetleges több változós modellben vizsgálatuk, majd a valószínűség alapján fokozatosan eltávolítottuk az egyes jellemzőket a klinikai végpontok független prediktorainak meghatározására. Az alapmodellhez viszonyított javulást Omnibus teszttel ellenőriztük. A csoportok közötti túlélési különbségeket és a klinikai végpontok kumulatív előfordulását Kaplan-Meier módszerrel hasonlítottuk össze.

A statisztikai elemzést az SPSS Statistics V22 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) és a Graph Pad Prism szoftver 5 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) segítségével végeztük.

A $p < 0,05$ értékeket statisztikailag szignifikánsnak, a $p < 0,1$ értékeket pedig statisztikai trendnek tekintettük.

Speciális statisztikai módszerek

A PECS-HPR regiszterben csak a nagy dózisú klopidoгрél kezelés HPR-re gyakorolt hatásáról álltak rendelkezésre előzetes adatok, ezért a minta méretét úgy számítottuk ki, hogy klinikailag releváns különbséget mutasson az elsődleges végpontokban a HPR + klopidoгрél és a HPR nélküli csoportok között. Egy korábbi regiszter eredményei (62) alapján 2-szeres kockázatot (relatív kockázat [RR]: 2,00) becsültünk az elsődleges végpontban azon csoportok között, ahol a becsült 1 éves abszolút kockázat 12% a nem HPR-es csoport esetén (63) (64). Feltételezve a HPR 30%-os arányát és a nagy dózisú klopidoгрéllal vagy prasugréllal kezelt HPR-es betegek egyenlő eloszlását, 605 beteget kellett bevonnunk a vizsgálatba a HPR + klopidoгрél és a HPR nélküli csoportok közötti különbségek kimutatására. A prasugrel csoporttal együtt 700 betegre volt szükség. A lehetséges kiesést figyelembe véve 750 beteg felvételét terveztük a PECS-HPR regiszterbe.

A trombocita funkciók teszt határértékeinek specificitását és szenzitivitását az elsődleges végpont előfordulásának előrejelzésében a PECS-DEB regiszterben végzett ROC görbe analízissel határoztuk meg.

Eredmények

A. A P2Y₁₂ receptor gátlásának optimalizálása akut koszorúér szindrómában szenvedő betegeknel trombocita funkció vizsgálat alapján: a prasugrel és a nagy dózisú klopidoegrél hatása

A betegek jellemzői

Központunkban 2011. szeptember 1. és 2012. augusztus 31. között 1519 akut koronária szindrómában szenvedő beteg került sürgős szívkoszorúér angiográfiára. Az angiográfiát követően 976 beteg esett át sikeres koronária intervenció stent beültetéssel. Ezek közül a betegek közül a felvételi kritériumok alapján 741 beteget (65% férfi) vontunk be a PECS-HPR regiszterbe, átlagos életkoruk 62 volt. A kardiovaszkuláris rizikófaktorok alapján a betegpopuláció nagyon magas kockázatú volt. A betegek 85%-ának volt korábban akut miokardiális infarktusa, 48%-ának ST-elevációs szívinfarktusa, 4,5%-ának pedig kardiogén sokkja. A HPR-es betegek szignifikánsan fiatalabbak voltak, gyakrabban fordult elő esetükben cukorbetegség és ST-elevációval járó szívinfarktus, valamint az alkalmazott teljes stenthosszúság szignifikánsan hosszabb volt, ami egy összetettebb koszorúér betegségre utal. Ezenkívül a trombocitaszám, a leukocitaszám és a nagy érzékenységű C-reaktív fehérje szintje szignifikánsan magasabb volt a HPR-es betegeknel, mint azoknál, akiknel nem volt HPR. A prasugrellel vagy nagy dózisú klopidoegrélel kezelt HPR-es betegek kiindulási jellemzői hasonlóak voltak, kivéve a sztatinok és béta-blokkolók nagyobb arányú alkalmazását a prasugrellel kezelt csoportban.

A vérlemezke funkciós vizsgálatok eredményei

A PCI-t és klopidoгрél telítést követően kapott Multiplate eszközzel mért vérlemezke funkciós vizsgálatok alapján 219 betegnél (29,5%) állapítottunk meg HPR-t. A normál trombocita reaktivitással rendelkező 522 beteg (70,5%) további standard dózisu (75mg/nap) klopidoгрél kezelésben részesült 1 évig. A HPR betegcsoportban 128 beteget (58%) kezelték korrigált nagy dózisu klopidoгрéllal, és 91 beteget (42%) váltottak át prasugrel kezelésre. A nagy dózisu klopidoгрél csoportban a betegek 100%-ának, 24%-ának és 7%-ának volt szüksége második, harmadik és negyedik 600 mg-os telítő adagra. Az elbocsátáskor a betegek 20%-a 150 mg/nap, 76%-a pedig 75 mg/nap klopidoгрél kezelésben részesült. A betegek négy százaléka meghalt, mielőtt a fenntartó adagot meghatározhattuk volna.

PCI és klopidoгрél előkezelés után nem volt különbség a trombocita reaktivitás szintjében a HPR + klopidoгрél és HPR + prasugrel csoportba tartozó betegek között. Bár mind a prasugrel, mind az ismételt 600 mg-os klopidoгрél telítő adagok csökkentették a vérlemezke reaktivitást a kiindulási értékhez képest ($p < 0,0001$ mindkettőnél), a prasugrel egyszeri 60 mg-os telítő adagja, majd a napi 10 mg-os fenntartó adag szignifikánsan erősebb trombocita gátlást eredményezett, mint a 600 mg-os klopidoгрél ismételt adása az elbocsátáskor ($p < 0,0001$). Bár a trombocita reaktivitás szignifikánsan nőtt a 10 mg/nap prasugrel adaggal a fenntartó fázisban ($p < 0,0001$), a prasugrellel kezelt betegek 86%-a még mindig a HPR küszöbértéke alatt maradt. Ezzel szemben a klopidoгрél standard dózisa és megduplázott fenntartó dózisa nem volt hatékony a trombocita reaktivitás szintjének fenntartásában, ami a fenntartó fázisban a trombocita reaktivitás emelkedését ($p < 0,0001$) és a betegek 51 %-ában a HPR visszatérését eredményezte. Nem volt különbség a 75 mg/nap és a 150 mg/nap klopidoгрél hatása között a HPR-es betegeknél ($p = 0,42$).

Klinikai eredmények

Az 1 éves követés során az összesített halálozás 8,1% volt. A stent trombózis aránya 2,8% volt és a betegek 5,3%-ának volt súlyos vérzéses szövődménye. Az összesített mortalitás és a stent trombózis szignifikáns növekedése volt megfigyelhető a HPR-rel rendelkező betegek csoportjában a HPR-rel nem rendelőkhez viszonyítva. Az elsődleges összetett végpont kockázata a kezelés módosítása ellenére 1,7-szeresére nőtt a HPR

csoportban a nem HPR csoporthoz képest (HR: 1,67; 95% CI: 1,11-2,51; p = 0,015), míg a jelentős vérzéses szövődmények szempontjából nem volt különbség a csoportok között.

A nagy dózisú klopidoгрél csoportot összehasonlítva a nem HPR csoporttal, szignifikánsan magasabb volt a trombotikus események kockázata. A halálozás, a szívinfarktus, a stent trombózis vagy a stroke kockázata több mint 2-szer magasabb volt a nagy dózisú klopidoгрél csoportban, mint a nem HPR csoportban (HR: 2,27; 95% CI: 1,45-3,55; p <0,0001). Figyelemre méltó, hogy a BARC 3-as vagy 5-ös típusú vérzések gyakorisága is jelentősen megnőtt. Ezzel szemben azoknál a HPR-es betegeknél, akiket prasugrel-kezelésre állítottak át, a trombotikus szövődmények aránya hasonló volt a nem HPR-es csoportéhoz, anélkül, hogy különbség lett volna az összhálaozás, a szívinfarktus, a stent trombózis vagy a stroke tekintetében (HR: 0,90; 95% CI: 0,44-1,81; p = 0,76). A betegek prasugrel kezelésre való átállítása után nem fordult elő jelentősebb vérzés, összehasonlítva a nem HPR-es betegekkal. Az életkorra, a cukorbetegségre, a kardiogén sokkra, a gyógyszerkibocsátó stent(ek)re, az angiotenzin-konvertáló enzimgátló/angiotenzinreceptor-blokkolók (ACE-gátló) -, béta-blokkolók- és a sztatin használatra, valamint a kreatininszintre történő korrekciót követően továbbra is 2,5-szörös volt a kockázat emelkedés az elsődleges összetett végpontra a nagy dózisú klopidoгрél csoportban a prasugrel csoporthoz képest (HR: 2,53; 95% CI: 1,08-5,93; p <0,03).

A HPR-res és nem HPR-res betegek klinikai különbségei miatt egy- és többváltozós modelleket hoztunk létre az összetett elsődleges végpont független prediktorainak azonosítására. Egyváltozós modellek alapján 20 olyan kiindulási változót azonosítottunk, amelyek szignifikánsan összefüggtek az összmortalitással, szívinfarktussal, stent trombózissal vagy stroke-kal. A többváltozós modell szerint a nagy dózisú klopidoгрéllel kezelt HPR továbbra is az elsődleges végpont szignifikáns, független prediktora (HR: 1,90; 95% CI: 1,17-3,08; p = 0,01), míg azon HPR-es betegek esetében, akik prasugrel kezelést kaptak, nem emelkedett a trombotikus események száma.

Az egyes végpontok mortalitásra kifejtett hatásának vizsgálatakor azt találtuk, hogy mind a stent trombózis, mind a súlyos vérzés erős és független prediktora az 1 éves mortalitásnak. Érdekes módon a stent trombózisban szenvedő betegeknél hatszor

nagyobb volt a súlyos vérzés kockázata (RR: 6,23; 95% CI: 2,93-13,25; $p < 0,00001$), és a súlyos vérzéses eseménnyel rendelkező betegeknél hétszeres volt a stent trombózis kockázata (RR: 7,20; 95% CI: 2,96-17,54; $p < 0,00001$).

B. Koszorúér in-stent resztenózis miatt gyógyszer kibocsátó ballonnal kezelt betegek klinikai kimenetele: a magas vérlemezke reaktivitás hatása

Klinikai jellemzők

2009. október 1. és 2015. március 31. között 194 beteget (60,6% férfi) vontunk be a PECS-DEB regiszterünkbe, átlagos életkoruk 60 (31-86 év) volt. Minden esetben a betegeket elektív beavatkozás keretében stabil angina és ISR miatt DEB felhasználásával kezeltük PCI során. Egyetlen beteg sem esett ki a vizsgálatból az egy éves követési időszak alatt.

A kardiovaszkuláris rizikófaktorok alapján a vizsgált betegek alacsony-közepes kockázatú csoportot alkottak, ahol a betegek 89%-ának volt magas vérnyomása, 49%-ának diszlipidémiája és 25%-ának cukorbetegsége. A betegek 69 százalékának volt korábban szívinfarktus és 19 százalékuknak volt korábban koronária bypass műtétje (CABG). A betegek túlnyomó többsége (90%) klopidogrél kezelésben részesült, míg 9%-a prasugrelt, a betegek 1%-a pedig tiklopidin terápiát kapott a DEB-PCI-t megelőzően.

Ami a procedurális adatokat illeti, az ISR az esetek 26%-ában korábban beültetett DES-ben alakult ki. Az esetek 87 százaléka előtágításon esett át a DEB alkalmazása előtt.

Össességében 152 (78%) betegnél volt elérhető vérlemezke funkciós teszt (ADP-teszt) a DEB PCI után. Az ADP-teszt elmaradása logisztikai okokból történt: 14%-ban a beteg áthelyezése vagy vérvétel nélküli hazabocsátása, 8%-ban a PCI-t követő napon nem elérhető labor miatt. Az ADP-teszttel rendelkező és nem rendelkező betegek összehasonlítható kiindulási jellemzőkkel rendelkeztek, kivéve az allopurinol nagyobb arányú alkalmazását azoknál, akiknél nem történt ADP-teszt. Az ADP-teszt medián értéke DEB PCI után 28 U volt.

A 152 vizsgált alany közül 32-nél (21%) mutattunk ki HPR-t a Multiplate assay szerint. Szignifikáns különbség volt a DES és BMS használatának gyakoriságában a korábbi PCI során a HPR és a nem HPR csoportok között és szignifikánsan több DES ISR volt jellemző a HPR csoportban. Ezenkívül a DEB kiválasztása különbözött a HPR-rel rendelkező vagy

nem rendelkező csoportok között, ezek a paraméterek azonban nem voltak hatással az összetett klinikai végpontra.

Klinikai kimenetel

Tizenhárom (6,7%) betegnél volt emelkedett a troponinszint a 4-es típusú MI definíciója szerint a DEB PCI-t követően, (58) és 31 esetben fordult elő egyéb szövődmény (koszorúér disszekció és perforáció, áramlásmentesség) a DEB-PCI során. Huszonhét beteg érte el az összetett végpontot a követési időszak alatt. Egy beteg szív- és érrendszeri okok miatt halt meg, 12 beteg szenvedett MI-t a követés során. Huszonhat betegnél történt revaszkularizáció, ebből 17 betegnél volt célér revaszkularizáció (TVR). Nem volt dokumentált stroke eset.

Az összetett klinikai végpont, a revaszkularizáció és a MI aránya szignifikánsan magasabb volt a HPR csoportban a nem HPR csoporthoz képest ([MACE: HR: 2,5; CI: 1,0–5,9; $p = 0,03$]; [Revaszkularizáció: HR: 2,5; CI: 1,0–5,9; $p = 0,03$] [MI: HR: 3,9; CI: 1,3–12,2; $p = 0,01$]). A HPR-csoport nem szignifikáns tendenciát mutatott a magasabb TVR-arány tekintetében (HR: 2,8; CI: 0,9–8,8; $p = 0,06$).

Az iszkémiás események prediktorai

A Cox regressziós elemzések szerint a HPR (HR: 2,45; CI: 1,01–5,92; $p = 0,03$) és a prasugrel terápia (HR: 2,74; CI: 1,04–7,26; $p = 0,03$) szignifikáns prediktora volt az elsődleges végpontnak, és csak a közelmúltban akut szívinfarktuson átesett betegek kaptak prasugrelt a DEB-PCI idején.

A ROC-görbe analízissel a vérlemezkefunkciós teszt további két lehetséges határértékét azonosítottuk: 52,5 U (33% szenzitivitás, 12% specificitás) és 63,5 U (28% érzékenység, 7% specificitás). Ezek és a konszenzusban meghatározott 46 U (38% szenzitivitás, 12% specificitás) felhasználásával, a Kaplan-Meier analízis hasonlóan szignifikánsan magasabb kockázatot mutatott ki az összetett végpont tekintetében ([46 U (HPR): HR: 2,42; CI: 1,01–5,92; $p = 0,03$] [52,5 U: HR: 3,09; CI: 1,24–7,67; $p = 0,01$]; [63,5 U: HR: 4,25; CI: 1,64–10,96; $p = 0,001$]) magasabb rizikóval, de kisebb populációval a magasabb határértékek esetén. A Kaplan Meier-görbe morfológiája alapján a konszenzus határérték előrejelzi a későbbi (>60 napos) események kockázatát, míg a magasabb határértékek inkább a korábbi kardiovaszkuláris események előrejelzői. Továbbá

tendencia volt kimutatható a DEB teljes hossza és a rosszabb klinikai kimenetel között (HR 1,02; CI: 0,99–1,05; $p = 0,06$), amely egy összetettebb koszorúér-betegségre utal. Többváltozós modelleket használtunk az elsődleges végpont független prediktorainak azonosítására. A többváltozós elemzések alapján a HPR és az ADP-receptor antagonisták kezelése trombocita funkciók tesztelése értékelt hatékonysága továbbra is szignifikáns, az elsődleges végpont független prediktora ([HPR: HR: 2,88; CI: 1,02–8,14; $p = 0,04$]; [ADP-teszt, U: HR: 1,03; CI: 1,00–1,05; $p = 0,04$]). A többváltozós elemzés alapján a sztatinkezelés és a DEB teljes hossza szignifikáns, az összetett végpont független előrejelzője ([sztatin: HR: 0,28; CI: 0,09–0,84; $p = 0,02$]; [teljes DEB-hossz: HR: 1,04; CI: 1,00–1,08; $p = 0,03$]).

Új felfedezések

Eredményeink alapján a főbb újszerű megállapításaink a következőkben foglalhatók össze:

- ACS-t követő PCI után a HPR-es betegek prasugrel kezelésre való átállítása erősebb P2Y12-gátlást eredményezett, mint a nagy dózisú klopidoгрél bólusok megismétlése a trombocita funkciók vizsgálatok alapján. A normál trombocita reaktivitás 10 mg/nap prasugrel mellett tartható fenn a hosszú távú kezelés során, míg a fenntartó klopidoгрél kezelés mellett a vérlemezke reaktivitás egyértelmű emelkedése és HPR visszatérése következett be.
- A HPR-es és nagy dózisú klopidoгрéllal kezelt ACS miatt PCI-n átesett betegeknél megnövekedett a trombotikus események kockázata a PCI után, míg a prasugrel kezelésre átállított betegeknél az események aránya a nem HPR-es betegekéhez hasonló volt. Ezenkívül a nagy dózisú klopidoгрéllal kezelt betegeknél nagyobb volt a súlyos vérzéses szövődmények kockázata.
- A többváltozós modellben a nagy dózisú klopidoгрél alkalmazása a HPR-es ACS-más betegeknél független előrejelzője volt az ösztörtalitásnak, a szívinfarktusnak, a stent trombózisnak vagy a strokeknak 1 év után, míg a prasugrel kezelésre való átállítás nem függött össze az emelkedett trombotikus eseményekkel.
- A HPR a nemkívánatos iszkémiás események előrejelzője lehet az ISR miatt DEB-nal kezelt krónikus anginás betegeknél. A HPR szignifikánsan összefügg a visszatérő iszkémiás események magasabb kockázatával, főként a MI és a revaszkularizáció magasabb kockázatával.
- A HPR mellett a teljes DEB-hossz és a sztatinkezelés jelentősen befolyásolta az ISR-betegen klinikai kimenetelét.

Diszkusszió

A PCI-n és stent implantáción áteső ACS-más betegeknél kettős trombocita aggregáció gátló terápia (DAPT) javasolt P2Y12 gátlóval az aszpirin mellett 1 évig. Az európai ajánlások a ticagrelort és a prasugrelt részesítik előnyben a klopidoгрéllal szemben, míg az amerikai ajánlások ezeket a lehetőségeket lehetséges alternatíváknak tekintik (65) (66) (67) (68) (11).

Mind a prasugrel, mind a ticagrelor gyorsabb, erősebb, kiszámíthatóbb és következetesebb P2Y12 receptor gátlást biztosít, mint a klopidoгрél (65) (66) (67) (68) (11). Az európai ajánlás főként két nagyszabású, randomizált vizsgálaton alapul, amelyek az iszkémiás kimenetek, mint például a szív- és érrendszeri halálozás, a szívinfarktus vagy a stroke szignifikánsan csökkentett arányát mutatták a klopidoгрélhez képest olyan ACS-más betegeknél, akiket új P2Y12-gátlókkal kezeltek (69) (63). Bár mind a prasugrel, mind a ticagrelor szignifikánsan csökkentette az iszkémiás végpontok előfordulását, mindkét új P2Y12-inhibitor esetében jelentősen megnőtt a súlyos vérzéses szövődmények aránya (69) (63).

Korábbi vizsgálatokban az aktív metabolit koncentrációinak egyénenkénti széles eltérését mutatták ki a klopidoгрél ajánlott telítő és fenntartó dózisének beadása után (70) (71) (72). Bár kimutatták, hogy a klopidoгрél kezelésben részesülő betegek esetén a HPR erős és független előrejelzője a visszatérő iszkémiás eseményeknek és a koszorúér-stent beültetést követő mortalitásnak (73) (74), az optimális kezelési stratégia ebben az esetben még nem teljesen megállapított. Egy olyan korszakban, ahol a generikus klopidoгрél széles körben elterjedt, az új P2Y12-gátlók magas kezelési költségei és a vérzések magasabb kockázata korlátozza alkalmazásukat a jelenlegi rutin gyakorlatban. Lehetséges megoldás lehet a prasugrel vagy a ticagrelor szelektív alkalmazása a klopidoгрél kezelés során HPR-es betegek esetében, míg a klopidoгрél kezelés folytatása a terápiára megfelelően reagáló betegeknél. Elméletileg a trombocita funkciós vizsgálatok hasznosak lehetnek a vérlemezke reaktivitás szintjének megállapítására klopidoгрél kezelés során, mely alapján kiválasztható az optimális P2Y12-inhibitor a költségek és a vérzéses szövődmények figyelembevételével. Azonban PECS-HPR regiszterünk időpontjában a rendelkezésre álló nagyszabású, randomizált tanulmányok nem mutattak klinikai javulást, olyan esetben, ahol a kezelés módosítását

trombocita funkciós teszt alapján hajtották végre (75) (76) (77). Két nagyszabású, randomizált vizsgálat kimutatta, hogy a trombocita funkciós tesztek alapján megállapított alacsony vagy közepes kockázatú HPR-es betegek esetében, a nagy dózisú klopidoгрél kezelés nem javítja a kimenetelt (75) (76). Ezekben a vizsgálatokban azonban nagy dózisú klopidoгрélt alkalmaztak a HPR leküzdésére, és olyan stabil koszorúér betegségben vagy nem ST-elevációs miokardiális infarktusból (NSTEMI) szenvedő betegeket vontak be, akiknél alacsony az ismétlődő trombotikus események kockázata. A nagy dózisú klopidoгрél klinikai hatékonyságának hiányát HPR-es betegeknél továbbá alátámasztotta a RECLOSE-2 ACS (REsponsiveness to CLOpidogrel and Stent-related Events in Acute Coronary Syndromes) regiszter is (62). Az ACS-más betegeket bevonó regiszterben kimutatták, hogy a HPR szignifikánsan összefügg a visszatérő iszkémiás események gyakoriságával, függetlenül a kezelés módosításától (62). Ezek a tanulmányok ahhoz a feltételezéshez vezettek, hogy a HPR egy nem módosítható kockázati tényező (75) (62) (78). Az egyetlen nagyszabású randomizált vizsgálat, amely a nagy dózisú klopidoгрél előnyeit mutatta ki, a CURRENT (Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events) vizsgálat. A vizsgálatban a PCI-n átesett ACS-ban szenvedő betegeknél a nagy dózisú klopidoгрél kezelés jelentősen csökkentette a másodlagos végpontok közé tartozó stent tromboзis elfordulását, ugyanakkor nem volt szignifikáns különbség az elsődleges iszkémiás végpontok arányában (79). Mivel azonban a vizsgálatban 300 és 600 mg-os telítő dózist hasonlítottak össze 1 hétig tartó dupla fenntartó dózissal vagy anélkül, ezen kívül az ACS-ban szenvedő betegeket véletlenszerűen sorolták be a különböző kezelési csoportokba trombocita funkciós teszt nélkül, az eredmények nem hasonlíthatók össze a PECS-HPR regiszterünkkel és a korábbi trombocita funkciós vizsgálatokkal. A TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) vizsgálatban a prasugrel alacsony dózisú klopidoгрéllal hasonlították össze stabil, alacsony kockázatú HPR-es betegekben, de a vizsgálatot idő előtt leállították az iszkémiás események alacsony elfordulása miatt, és a vizsgálat nem bizonyította ennek a kezelési stratégiának a klinikai hatását (77).

Nem álltak azonban rendelkezésre adatok a prasugrel vagy a ticagrelor, illetve a prasugrel kezelésre való átállítás lehetséges klinikai előnyeiről HPR-es ACS-ban szenvedő betegeknél. Ennek alapján célunk volt a prasugrel vagy a nagy dózisú klopidoгрél alkalmazásának klinikai és farmakodinámiás hatásának elemzése vérlemezke funkciós vizsgálat alapján ACS miatt PCI-n átesett betegek esetén.

A PECS-HPR regiszterbe magas kockázatú ACS-ban szenvedő betegek lettek bevonva a RECLOSE-2 ACS regiszterhez hasonlóan, ugyanakkor a korábbi nagyszabású randomizált vizsgálatoktól eltérően (75) (76) (77). Összehasonlítva az ARCTIC (Assessment by a Double Randomization of a Conventional Antiplatelet Strategy versus a Monitoring-guided Strategy for Drug-Eluting Stent Implantation and of Treatment Interruption versus Continuation One Year after Stenting) vizsgálat 2%-os (76), a GRAVITAS (Gauging Responsiveness with A VerifyNow assay—Impact on Thrombosis And Safety) (75) <1%-os és a TRIGGER PCI 0%-os öszmortalitásával (77), a mi magas kockázatú kohortunkban az öszmortalitás 8,1% volt. Eredményeink összhangban vannak a RECLOSE-2 ACS regiszterrel (62), amely a nagy dózisú klopidoгрél ellenére HPR fennállása esetén több mint 2-szer magasabb kockázatot mutatott a halálozás, a szívinfarktus, a stent trombózis vagy a stroke elfordulására.

A korábban tárgyalt eredmények alapján úgy tűnik, hogy a nagy dózisú klopidoгрél nem kellően hatásos ahhoz, hogy leküzdje az ACS-ban szenvedő betegek magasabb trombotikus kockázatát HPR esetén (75) (76) (62). Eredményeink alapján az ACS-ban szenvedő HPR-es betegek prasugrel kezelése szignifikánsan hatékonyabb, mint a korrigált nagy dózisú klopidoгрél, mind a telítő dózisok után, mind a fenntartó szakaszban. A prasugrel kezelés a trombotikus események gyakoriságát a nem HPR-es betegekéhez hasonló szintre csökkentette, míg a nagy dózisú klopidoгрél kezelés a trombózisos szövődmények magasabb kockázatát eredményezte. Ezért a PECS-HPR regiszterünk eredményei azt sugallják, hogy a betegek prasugrel kezelésre való átállítása hasonló szintre csökkentheti a trombózisos események kockázatát, mint a HPR nélküli betegeknél. A trombocita funkciós tesztek farmakodinámiás szinten alátámasztották ezeket az eredményeket, megerősítve a prasugrel által kiváltott effektívebb trombocita aggregáció gátlást.

Az ADAPT-DES (Assessment of Dual AntiPlatelet Therapy with Drug-Eluting Stents) vizsgálat (80), egy korábbi nagyszabású trombocita funkciót vizsgáló regiszter,

kimutatta, hogy a PCI utáni HPR független prediktora volt mind a stent trombózisnak, mind a miokardiális infarktusnak, és fordított összefüggésben állt a súlyos vérzéssel és nem befolyásolta a halálozást. Emellett mind a stent trombózis, mind a súlyos vérzés független előrejelzője volt a mortalitásnak, ezek az összefüggések voltak láthatók a mi kohortunkban is. E kétirányú összefüggés alapján azt feltételezték, hogy a HPR-es betegek mortalitása nem lesz csökkenthető erősebb P2Y12 gátló stratégiákkal, mert minden megelőzött stent trombózis esetén 4 extra súlyos vérzéssel kell számolni (80). Eredményeink arra utalnak, hogy az erősebb P2Y12 gátló stratégiák hatása a súlyos vérzésekre és a stent trombózisra összetettebb. A kevésbé erős klopidoegrél többszörös telítő dózisa nemcsak több stent trombózissal, hanem gyakoribb vérzéses szövődményekkel is jártak. A prasugrel mellett tapasztalható alacsonyabb vérzési arány némileg meglepő lehet a TRITON vizsgálat eredményeinek fényében (5), a prasugrelt azonban szelektíven adtuk csak a HPR-es betegeknek a teljes populáció helyett. Bár a vérzésben megfigyelt különbségek oka lehet az események alacsony száma, vagy a nyomon követés során használt kevésbé érzékeny vérzési skálák (BARC 3/5 BARC \geq 2 helyett), egy friss skandináv regiszter is alacsonyabb arányú vérzést talált prasugrel terápia mellett (81). Ezek az eredmények nem cáfolhatják meg a prasugrel kezelés esetén felmerülő magasabb vérzéses kockázatot egy általános ACS-más populációban, de azt sugallják, hogy bizonyos betegek (például azok, akiknek klopidoegrél kezelés mellett HPR-je van) tolerálhatják a potensebb P2Y12-gátlást a vérzéses szövődmények fokozott kockázata nélkül.

A kettős trombocita aggregáció gátló terápiáról szóló 2017-es európai irányelv nem javasolja a rutin gyakorlatban a vérlemezke funkció vizsgálatát alapozva olyan már tárgyalt vizsgálatok eredményeire melyek stabil CAD-ban szenvedő betegeket vontak be (75) (76) (77). Az ANTARCTIC (Assessment of a Normal Versus Tailored Dose of Prasugrel After Stenting in Patients Aged > 75 Years to Reduce the Composite of Bleeding, Stent Thrombosis and Ischemic Complications) (82) az egyetlen olyan korábbi randomizált vizsgálat, amely vérlemezke funkciós vizsgálatot használt a DAPT testreszabására 75 év feletti ACS-ban szenvedő betegeknél. Az ANTARCTIC vizsgálatban a betegek véletlenszerűen kaptak napi 5 mg prasugrelt kezelésmódosítással vagy anélkül a hazabocsátást követő 14. és 28. napon végzett trombocita funkció vizsgálat eredményei alapján. A magas vérlemezke reaktivitású betegeknél a prasugrel adagját

10 mg-ra emelték, az alacsony trombocita reaktivitású betegeknél a prasugrelt 75 mg klopidozrére cserélték, és normál trombocita reaktivitás esetén nem módosították a kezelést, mely kezelések módosíthatóak voltak a 28. napon elvégzett trombocita funkció teszt eredményé alapján, azonban ez a terápiás stratégia nem hozott javulást az iszkémiás és vérzéses eseményeket tekintve (82). Bár a vizsgálat egy többközpontú randomizált vizsgálat, a betegpopuláció mérete, a 75 év alatti betegek kizárása, ami csökkentheti az eredmény általánosíthatóságát (82), az 5 mg prasugrel összehasonlítása a standard dózisú klopidozrével, amelynek előnyét a korábbi vizsgálatok sosem erősítették meg (83), mind a vizsgálat korlátjai.

Egy közelmúltban végzett többközpontú, nagyszabású randomizált vizsgálat kimutatta, hogy a P2Y₁₂-gátló kezelés vérlemezke funkció teszt által irányított deeszkalációja a nettó klinikai előny tekintetében nem volt rosszabb, mint a szokásos prasugrel kezelés ACS-más betegek csoportjában (83). A TROPICAL-ACS (Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes) vizsgálatban a betegeket véletlenszerűen sorolták be vagy a kontrollcsoportba, ahol a hazabocsátás után egy évig standard prasugrel kezelésben részesültek, vagy bekerültek az irányított deeszkalációs csoportba, ahol a betegek az elbocsátás után 7 napig prasugrelt kaptak, amelyet 7 napos standard dózisú klopidozrével követett. Az elbocsátás utáni 14. napon trombocita funkció tesztet végeztek, és a vérlemezke reaktivitás alapján a betegek vagy folytatták a standard dózisú klopidozrével (normál trombocita reaktivitású betegek), vagy további 11,5 hónapig prasugrelt kaptak (HPR-es betegek). A tanulmány alapelve az, hogy az erős trombocita aggregációt gátló gyógyszerekkel történő kezelés során az iszkémiás szövődmények aránya a PCI utáni korai szakaszban a legmagasabb az ACS-ben szenvedő betegeknél, míg a vérzéses események aránya a krónikus kezelés során jelentkezik (84) (85) (83). Az eredmények alapján a vérlemezke funkció teszt (PFT platelet function test) alapján történő deeszkaláció biztonságos, mivel az iszkémiás végpontok aránya nem volt magasabb, mint a kontrollcsoportban. Bár a kontrollcsoportban valamivel magasabb vérzési eredményeket figyeltek meg, a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns. Sibbing és munkatársai megállapították, hogy a PFT-vezérelt DAPT-deeszkaláció egy alternatív kezelési stratégia olyan ACS-ban szenvedő betegeknél, akik társadalmi, gazdasági vagy egészségügyi okok miatt nem

képesek fenntartani a potensebb P2Y12-gátló kezelést, például visszatérő vérzéses események vagy magas vérzési kockázat miatt (83).

Az idézett randomizált vizsgálatok ambivalens eredményei alátámasztják további klinikai vizsgálatok szükségességét az optimális trombocita aggregáció gátló terápia megállapítására akut koronária szindrómában szenvedő betegeknél.

Stabil CAD-ben szenvedő, PCI-n és stentbeültetésen áteső betegeknél a nagyszabású randomizált vizsgálatok (11) alapján kettős trombocita aggregáció gátló terápia javasolt klopidoгрéllal aszpirin mellett 6 hónapon keresztül (11), azonban hiányosak a specifikus klinikai vizsgálatok, amelyek az DAPT kezelés optimális hosszát és intenzitását vizsgálnák ISR miatt DEB-nal kezelt betegeknél. Habár a nagyszabású randomizált klinikai vizsgálatokban, amelyek a DEB hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálták ISR-sal rendelkező betegeknél, 3-12 hónapos DAPT időtartamot javasoltak (86) (87) (26), viszont ebben a témában még nem áll rendelkezésre megfelelő evidencia. A HPR erős független prediktora a visszatérő iszkémiás eseményeknek és a koszorúér-stent beültetés utáni mortalitásnak (73), és releváns prognosztikai szerepet játszhat a az ISR miatt DEB-nal kezelt betegek esetében, azonban a HPR jelentősége ez esetben még ismeretlen. Egy korábbi optikai koherencia-tomográfiai (OCT) vizsgálat közvetlenül a DEB-eljárás után fedetlen vagy rosszul felhelyezett stentrudakat fedezett fel és a DEB-tágított szegmensben olyan disszekciók voltak láthatók, amelyek angiográfiával nem és ebből kifolyólag kezeletlenül maradtak (88). Ezért, bár a DEB PCI az ISR hatékony kezelésének bizonyult (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27), nagy protrombotikus felületet eredményezhet, késleltetett gyógyulással a paclitaxelnek köszönhetően. Ez potenciális kockázatot jelent, és hatékony trombocita aggregáció gátló kezelést tehet szükségessé a nemkívánatos események megelőzése érdekében. Az intraluminális képalkotási eredményekkel összhangban szignifikáns összefüggést találtunk a trombocita reaktivitás és a nemkívánatos események között mivel a HPR-es betegeknél 2,5-szer nagyobb volt az iszkémiás események kockázata. Ez elsősorban a MI és a revaszkularizáció gyakoriságának emelkedésében nyilvánult meg, míg az ST és a mortalitás ritka volt. Ez összhangban van a korábbi randomizált vizsgálatokkal és egy többközpontú regiszterrel, amely a DEB-nal kezelt stentelt szegmens korai trombozisének alacsony arányát mutatta ki (89) (90) (27). Vizsgálatunkban csak egy ST-

t (0,5%) diagnosztizáltunk 4 nappal a beavatkozás után, egy HPR-es betegnél. A HPR-es betegeknek az ismételt revaszkularizációk többségét akut MI okozta (a revaszkularizációk 75%-a és a TVR 80%-a), míg a nem HPR-es betegeknek a revaszkularizációk 46%-át és a TVR 57%-át. Az in-stent resztenózis gyakran MI-ként (16) (17) (18) jelenhet meg, és angiográfiai szempontból az MI-ban szenvedő betegeknek agresszív resztenózis és a céllézió teljes elzáródása jellemző. Az ISR-ban a MI egyik legvalószínűbb magyarázata a késői stent vagy készülék trombozisa, amelyet a nem teljes neointimális lefedettség, a trombocita aggregáció ellenes terápia korai befejezése és/vagy a megnövekedett neointimális trombogén szöveti faktorok, például szöveti faktor és kollagén okozhat (16). Vizsgálatunkban a DEB eljárás és a nemkívánatos események megjelenése közötti átlagos idő 6 hónap (átlagosan 181 nap) volt. Az OCT vizsgálatok DEB beavatkozás után 6 hónap elteltével több mint 94%-ban szinte teljes neointimális lefedettséget találtak (91). Ezen eredmények alapján a nem teljes neointimális lefedettség kevésbé fontos szerepet játszhat a késői iszkémiás események mechanizmusában is, de alátámasztja a nem hatékony trombocita ellenes terápia és a reziduális trombocita reaktivitás releváns szerepét és jelentőségét a késői ST és az ismételt MI előfordulásának mechanizmusában.

A releváns adatok hiányossága miatt a trombocita funkciós vizsgálatokon alapuló trombocita aggregáció gátló terápia intenzifikálásával történő korrekciós kezelés nem kellően megalapozott. A korábbi nagyszabású, randomizált vizsgálatok kimutatták a HPR prognosztikai szerepét a koszorúér-stent beültetésén átesett betegeknek, de nem sikerült kimutatniuk a vérlemezke funkciós vizsgálat alapján történő kezelés módosítás előnyeit elektív PCI-n átesett betegeknek (75) (75) 76) (77). Eltérő elsődleges végpont-definíciót használva 14% volt a végpontok előfordulása a betegpopulációban és a HPR-es betegeknek szignifikánsabb gyakoribb volt, mint a nem HPR-es betegeknek (25% vs 11%) DEB PCI-t követően, míg a klinikai, laboratóriumi és kezelési paraméterekben nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. Az egy éven belüli akut koszorúér esemény miatt prasugrellel kezelt betegek esetében rosszabb volt a klinikai kimenetel. Mivel ez a különbség a többváltozós analízisben is megmaradt, figyelembe véve a prasugrel hatékonyságát, feltételezzük, hogy ez a rosszabb prognózis inkább a közelmúltbeli ACS-val magyarázható, mint magával a trombocita ellenes terápiával. Ezen túlmenően az alacsony szám, valamint a randomizált összehasonlítás és a

protokolozott kezelésmódosítás hiánya miatt adataink nem engednek következtetéseket levonni a korrekciós kezelés hatékonyságára vonatkozóan.

A különböző szintű reziduális trombocita reaktivitás prediktív értékére vonatkozó elemzéseink két lehetséges alternatív határértéket azonosítottak. Ezek és a konszenzusban meghatározott 46 U érték felhasználásával a Kaplan-Meier-elemzések hasonlóan szignifikánsan magasabb kockázatot mutattak az összetett végpont tekintetében magasabb rizikóval, de kisebb populációval a magasabb határértékek esetén. A Kaplan Meier-görbe morfológiája alapján a legalacsonyabb konszenzus határérték előrejelzi a későbbi (>60 napos) események kockázatát, míg a magasabb határértékek inkább a korábbi kardiovaszkuláris események előrejelzői. Ezek az eredmények felhívhatják a figyelmet arra a tényre, hogy a trombocitafunkciós vizsgálatok javasolt küszöbértékei főként ACS-ban szenvedő betegpopulációkon végzett vizsgálatokon alapulnak, míg a különböző klinikai scenáriók esetén az optimális határértékek eltérőek lehetnek.

Számos randomizált tanulmány igazolta a DEB biztonságosságát és hatásosságát az ISR kezelésében (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27), és a legújabb európai irányelvek szerint a DEB és a DES egyenlő lehetséges alternatívák az ISR kezelésére. Korábbi tanulmányok heterogén eredményekkel vizsgálták a betegek, illetve a procedurális jellemzők klinikai kimenetelre kifejtett hatását. Regiszterünk a klinikai és procedurális jellemzők tekintetében alacsony vagy közepes kockázatú betegekből állt. Az összetett végpont incidenciája 14% volt az 1 éves követési időszak során, ami magasabb, mint a randomizált vizsgálatokban (4-9%) (92) (22) (23) (25), de hasonló egy többközpontú prospektív regiszterhez (89), ugyanakkor ezekben a vizsgálatokban ACS-ban szenvedő betegek is részt vettek. A procedurális jellemzők közül a DEB hossza a kedvezőtlen kimenetel fontos előrejelzőjének bizonyult: minél hosszabb a DEB, annál nagyobb az iszkémiás események kockázata. Bár a DEB hosszát úgy kell megválasztani, hogy teljesen lefedje a resztenotikus szegmenst, az operatőröknek meg kell találniuk a legrövidebb megfelelő méretet, nagy eltérés nélkül. Ezért a DEB hossza tükrözi a korábban sztentelt koszorúér-szegmens hosszát, amely egy összetettebb koszorúér betegséget tükröz.

A többváltozós analízis szerint a trombocita reaktivitás mellett a sztatín kezelés és a DEB teljes hossza szignifikáns, független előrejelzője volt a kardiovaszkuláris eseményeknek. A többi klinikai és procedurális jellemzőnek nem volt jelentős hatása a klinikai

kimenetelre. Ez a megállapítás ellentétben áll Calé és munkatársai korábban publikált regiszterének eredményeivel. A 156 betegre kiterjedő elemzésükben a rosszabb klinikai kimenetel előrejelzője a korábbi MI és CABG, az akut koronária szindróma a megjelenéskor és PCI a LAD-ban (left anterior descendens), míg a DEB hossza és a diszlipidémia nem befolyásolta a kimenetelt az egy éves követés során (89). Vizsgálatunkba csak elektív DEB-nal kezelt ISR-os betegeket vontunk be, amely betegcsoport eltér Calé et al. akut koszorúér szindrómával és kísérbetegséggel is kezelt csoportjától, ami megmagyarázhatja az eltérő prediktorok szerepét.

A jelenlegi ajánlások alapján a DEB-nal PCI-n átesett betegeknek 6 hónapos standard klopidoгрél kezelést kell kapniuk, azonban hiányzik a nagyszabású vizsgálatokon vagy regisztereken alapuló bizonyíték, amely ezt a terápiás protokollt alátámasztaná. Eredményeink alátámasztják a klopidoгрél mellett fennálló HPR jelentőségét, mint az iszkémiás események független kockázati tényezője DEB PCI-n átesett ISR-sos betegeknél és további vizsgálatok szükségesek, hogy megállapítsák a P2Y12-gátló kezelés módosításának biztonságosságát és hatásosságát, valamint a kezelés optimális időtartamát HPR-es DEB-nal kezelt betegeknél.

Következtetések

Célunk az volt, hogy meghatározzuk a P2Y12 gátlás optimalizálásának klinikai és farmakodinámiás hatását az ACS miatt PCI-n átesett betegek esetében trombocita funkciós vizsgálat alapján, valamint vizsgáljuk a HPR hatását a hagyományos rizikófaktorok és procedurális jellemzők mellett az ISR-sos betegek klinikai kimenetelére DEB-nal történt PCI-t követően.

Kimutattuk, hogy ACS miatt PCI-n átesett HPR-es betegek klopidozról prasugrel-kezelésre való átállítása jobb az iszkémiás és vérzéses szövődmények tekintetében, mint a nagy dózisú klopidozról kezelés. Ez a kezelési stratégia szignifikánsan jobb hatékonysággal tudta a vérlemezke reaktivitást a küszöbérték alatt tartani, mint a nagy dózisú klopidozról. A témában végzett nagyszabású randomizált vizsgálatok ambivalens eredményei alátámasztják, hogy további klinikai vizsgálatok szükségesek az optimális trombocita aggregáció gátló terápia megállapítására akut koronária szindrómában szenvedő betegek esetében.

Kimutattuk, hogy stabil anginás betegcsoportunkban a HPR független rizikófaktora az ISR miatt DEB-nal történt PCI-t követő nemkívánatos iszkémiás eseményeknek. A HPR mellett, a teljes DEB-hossz és a sztatinkezelés jelentősen befolyásolta az ISR-os betegek klinikai kimenetelét. A jelenlegi ajánlások alapján a DEB-nal történt PCI-n átesett betegeknek 6 hónapos standard klopidozról kezelést kell kapniuk, azonban hiányzik a nagyszabású vizsgálatokon alapuló bizonyíték, amely ezt a terápiás protokollt alátámasztaná. Eredményeink alátámasztják a klopidozról mellett fennálló HPR jelentőségét, mint az iszkémiás események független kockázati tényezője DEB PCI-n átesett ISR-sos betegeknél és további vizsgálatok szükségesek, hogy megállapítsák a P2Y12-gátló kezelés módosításának biztonságosságát és hatásosságát, valamint a kezelés optimális időtartamát HPR-es DEB-nal kezelt betegeknél.

Referenciák

1. Guerra E, Ndrepepa G, Schulz S, Byrne R, Hoppmann P, Kufner S, et al. Impact of inhospital stent thrombosis and cerebrovascular accidents on long-term prognosis after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2014 Dec;168(6):862–868.e1.
2. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman J-PR, et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2008 Apr 19;371(9621):1353–63.
3. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J.* 2015 Dec 14;36(47):3320–31.
4. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es G-A, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation.* 2007 May 1;115(17):2344–51.
5. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998 Dec 3;339(23):1665–71.
6. 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.* 1996 Apr 25;334(17):1084–9.
7. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, Kiemeneij F, Emanuelsson H, Fontanelli A, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation.* 1998 Nov 17;98(20):2126–32.
8. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. *Circulation.* 1998 Oct 20;98(16):1597–603.
9. 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. *N Engl J Med.* 2014 Dec 4;371(23):2155–66.
10. Steg PG, Harrington RA, Emanuelsson H, Katus HA, Mahaffey KW, Meier B, et al. Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary

syndromes: an analysis from the prospective, randomized PLATO trial. *Circulation*. 2013 Sep 3;128(10):1055–65.

11. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018 Jan 14;39(3):213–60.
12. Davì G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007 Dec 13;357(24):2482–94.
13. Virmani R, Farb A. Pathology of in-stent restenosis. *Curr Opin Lipidol*. 1999 Dec;10(6):499–506.
14. Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, Burke AP, Virmani R. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation*. 2002 Jun 25;105(25):2974–80.
15. Singh M, Gersh BJ, McClelland RL, Ho KKL, Willerson JT, Penny WF, et al. Clinical and angiographic predictors of restenosis after percutaneous coronary intervention: insights from the Prevention of Restenosis With Tranilast and Its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation*. 2004 Jun 8;109(22):2727–31.
16. Nayak AK, Kawamura A, Nesto RW, Davis G, Jarbeau J, Pyne CT, et al. Myocardial infarction as a presentation of clinical in-stent restenosis. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2006 Aug;70(8):1026–9.
17. Bossi I, Klersy C, Black AJ, Cortina R, Choussat R, Cassagneau B, et al. In-stent restenosis: long-term outcome and predictors of subsequent target lesion revascularization after repeat balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 2000 May;35(6):1569–76.
18. Walters DL, Harding SA, Walsh CR, Wong P, Pomerantsev E, Jang IK. Acute coronary syndrome is a common clinical presentation of in-stent restenosis. *Am J Cardiol*. 2002 Mar 1;89(5):491–4.
19. Byrne RA, Serruys PW, Baumbach A, Escaned J, Fajadet J, James S, et al. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *Eur Heart J*. 2015 Oct 7;36(38):2608–20.
20. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med*. 2006 Nov 16;355(20):2113–24.

21. Scheller B, Clever YP, Kelsch B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, et al. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012 Mar;5(3):323–30.
22. Habara S, Iwabuchi M, Inoue N, Nakamura S, Asano R, Nanto S, et al. A multicenter randomized comparison of paclitaxel-coated balloon catheter with conventional balloon angioplasty in patients with bare-metal stent restenosis and drug-eluting stent restenosis. *Am Heart J.* 2013 Sep;166(3):527–33.
23. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation.* 2009 Jun 16;119(23):2986–94.
24. Rittger H, Brachmann J, Sinha A-M, Waliszewski M, Ohlow M, Brugger A, et al. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Apr 10;59(15):1377–82.
25. Habara S, Mitsudo K, Kadota K, Goto T, Fujii S, Yamamoto H, et al. Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011 Feb;4(2):149–54.
26. Byrne RA, Neumann F-J, Mehilli J, Piniček S, Wolff B, Tiroch K, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet Lond Engl.* 2013 Feb 9;381(9865):461–7.
27. Indermuehle A, Bahl R, Lansky AJ, Froehlich GM, Knapp G, Timmis A, et al. Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Br Card Soc.* 2013 Mar;99(5):327–33.
28. Wallentin L. P2Y(12) inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J.* 2009 Aug;30(16):1964–77.
29. Foye WO, Lemke TL, Williams DA, editors. *Foye's principles of medicinal chemistry.* 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013. 1500 p.
30. Damman P, Woudstra P, Kuijt WJ, de Winter RJ, James SK. P2Y12 platelet inhibition in clinical practice. *J Thromb Thrombolysis.* 2012 Feb;33(2):143–53.
31. Farid NA, Kurihara A, Wrighton SA. Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel in humans. *J Clin Pharmacol.* 2010 Feb;50(2):126–42.
32. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin

after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation*. 2000 Aug 8;102(6):624–9.

33. Campo G, Valgimigli M, Gemmati D, Percoco G, Catozzi L, Frangione A, et al. Poor responsiveness to clopidogrel: drug-specific or class-effect mechanism? Evidence from a clopidogrel-to-ticlopidine crossover study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Sep 18;50(12):1132–7.
34. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Macaya C, Bass TA, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Apr 10;49(14):1505–16.
35. Damman P, Woudstra P, Kuijt WJ, de Winter RJ, James SK. P2Y12 platelet inhibition in clinical practice. *J Thromb Thrombolysis*. 2012 Feb;33(2):143–53.
36. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2009 Jan 22;360(4):363–75.
37. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmitko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2009 Mar 31;180(7):713–8.
38. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet Lond Engl*. 1996 Nov 16;348(9038):1329–39.
39. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001 Aug 16;345(7):494–502.
40. 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*. 2005 Mar 24;352(12):1179–89.
41. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2005 Nov 5;366(9497):1607–21.
42. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH, et al. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23):2933–44.
43. Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM, Montalescot G, Riesenmeyer J, Weerakkody G, et al. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel

- Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J.* 2006 Oct;152(4):627–35.
44. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018 Jan 14;39(3):213–60.
 45. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, Payne CD, Farid NA, Ernest CS, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost JTH.* 2007 Dec;5(12):2429–36.
 46. Aradi D, Komócsi A, Kancz S, Nagy GG, Kiss RG, Merkely B. Trombocitaaggregáció-gátlás akut koronária szindrómán átesett betegek magas kockázatú alcsoportjaiban. *Cardiol Hung.* 2019;49(4):267–77.
 47. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J.* 2011 Dec;32(23):2945–53.
 48. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation.* 2003 Jun 17;107(23):2908–13.
 49. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schömig E, Kastrati A, Schömig A. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation.* 2005 Nov 8;112(19):2946–50.
 50. Price MJ, Coleman JL, Steinhubl SR, Wong GB, Cannon CP, Teirstein PS. Onset and offset of platelet inhibition after high-dose clopidogrel loading and standard daily therapy measured by a point-of-care assay in healthy volunteers. *Am J Cardiol.* 2006 Sep 1;98(5):681–4.
 51. 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.* 2008 Jan;29(1):21–30.
 52. Verstuyft C, Simon T, Kim RB. Personalized medicine and antiplatelet therapy: ready for prime time? *Eur Heart J.* 2009 Aug;30(16):1943–63.
 53. Aradi D, Komócsi A, Vorobcsuk A, Rideg O, Tokés-Füzesi M, Magyarlaki T, et al. Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous

- coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2010 Sep;160(3):543–51.
54. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay J-F, 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*. 2011 Mar 16;305(11):1097–105.
 55. Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong Y-H, Angiolillo DJ, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 17;62(24):2261–73.
 56. Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, Boyer C, Panagides D, Wittenberg O, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Apr 8;51(14):1404–11.
 57. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(38):2949–3003.
 58. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012 Oct 16;126(16):2020–35.
 59. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):2276–93.
 60. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJB, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2064–89.
 61. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011 Jun 14;123(23):2736–47.
 62. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, Gori AM, Migliorini A, Giusti B, et al. High Residual Platelet Reactivity After Clopidogrel Loading and Long-term Cardiovascular Events

- Among Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing PCI. *JAMA*. 2011 Sep 21;306(11):1215.
63. 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*. 2009 Sep 10;361(11):1045–57.
 64. 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*. 2007 Nov 15;357(20):2001–15.
 65. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 29;61(4):e78–140.
 66. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Aug 14;60(7):645–81.
 67. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23):2999–3054.
 68. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmstrom-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2569–619.
 69. 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*. 2007 Nov 15;357(20):2001–15.
 70. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O’Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23):2908–13.
 71. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schömig E, Kastrati A, Schömig A. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and

- Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation*. 2005 Nov 8;112(19):2946–50.
72. Price MJ, Coleman JL, Steinhubl SR, Wong GB, Cannon CP, Teirstein PS. Onset and offset of platelet inhibition after high-dose clopidogrel loading and standard daily therapy measured by a point-of-care assay in healthy volunteers. *Am J Cardiol*. 2006 Sep 1;98(5):681–4.
 73. Aradi D, Komócsi A, Vorobcsuk A, Rideg O, Tokés-Füzesi M, Magyarlaki T, et al. Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2010 Sep;160(3):543–51.
 74. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep 14;56(12):919–33.
 75. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay J-F, 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*. 2011 Mar 16;305(11):1097–105.
 76. Collet J-P, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*. 2012 Nov 29;367(22):2100–9.
 77. 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*. 2012 Jun 12;59(24):2159–64.
 78. Angiolillo DJ. Applying platelet function testing in clinical practice: what are the unmet needs? *JAMA*. 2011 Sep 21;306(11):1260–1.
 79. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand J-P, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010 Sep 2;363(10):930–42.
 80. Stone GW, Witzensichler B, Weisz G, Rinaldi MJ, Neumann F-J, Metzger DC, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet Lond Engl*. 2013 Aug 17;382(9892):614–23.
 81. Damman P, Varenhorst C, Koul S, Eriksson P, Erlinge D, Lagerqvist B, et al. Treatment patterns and outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention treated with prasugrel or clopidogrel (from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry [SCAAR]). *Am J Cardiol*. 2014 Jan 1;113(1):64–9.

82. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, Leclercq F, Manzo-Silberman S, Saint-Etienne C, et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2016 Oct 22;388(10055):2015–22.
83. 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. *Lancet Lond Engl*. 2017 Oct 14;390(10104):1747–57.
84. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P, et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008 May 27;51(21):2028–33.
85. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH, et al. Bleeding complications with the P2Y₁₂ receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23):2933–44.
86. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, García del Blanco B, García-Touchard A, López-Minguéz JR, et al. A Prospective Randomized Trial of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis of Drug-Eluting Stents: The RIBS IV Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jul 7;66(1):23–33.
87. Xu B, Gao R, Wang J, Yang Y, Chen S, Liu B, et al. A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis: results from the PEPCAD China ISR trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014 Feb;7(2):204–11.
88. Agostoni P, Belkacemi A, Voskuil M, Nathoe HM, Doevendans PA, Stella PR. Serial morphological and functional assessment of drug-eluting balloon for in-stent restenotic lesions: mechanisms of action evaluated with angiography, optical coherence tomography, and fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013 Jun;6(6):569–76.
89. Calé R, Sousa PJ, Pereira E, Araújo Gonçalves P, Vitorino S, Vinhas H, et al. One-year clinical outcomes of percutaneous treatment with drug-eluting balloons: results from a multicenter registry. *Rev Port Cardiol Orgao Of Soc Port Cardiol Port J Cardiol Off J Port Soc Cardiol*. 2013 May;32(5):361–9.
90. Fröhlich GM, Lansky AJ, Ko DT, Archangelidi O, De Palma R, Timmis A, et al. Drug eluting balloons for de novo coronary lesions - a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2013 May 8;11:123.

91. Poerner TC, Otto S, Gassdorf J, Nitsche K, Janiak F, Scheller B, et al. Stent coverage and neointimal proliferation in bare metal stents postdilated with a Paclitaxel-eluting balloon versus everolimus-eluting stents: prospective randomized study using optical coherence tomography at 6-month follow-up. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014 Dec;7(6):760–7.
92. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, et al. Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* 2008 Oct;97(10):773–81.

Publikációs lista

A témával kapcsolatos nemzetközi cikkek

1. **Tornyos A**, Aradi D, Horváth IG, Kónyi A, Magyarai B, Pintér T, Vorobcsuk A, Tornyos D, Komócsi A. Clinical outcomes in patients treated for coronary in-stent restenosis with drug-eluting balloons: Impact of high platelet reactivity. PLoS One. 2017 Dec 7; 12(12):e0188493.
IF: 2.766
2. Aradi D, **Tornyos A**, Pintér T, Vorobcsuk A, Kónyi A, Faluközy J, Veress G, Magyarai B, Horváth IG, Komócsi A. 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. 2014 Mar 25; 63(11):1061-70.
IF: 16.503

Nem a témával kapcsolatos nemzetközi cikkek

1. **Tornyos A**, Kehl D, D'Ascenzo F, Komócsi A. Risk of Myocardial Infarction in Patients with Long-Term Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Treatment. Prog Cardiovasc Dis. 2016 Mar-Apr; 58(5):483-94. *IF: 8.177*
2. **Tornyos A**, Vorobcsuk A, Kupó P, Aradi D, Kehl D, Komócsi A. Apixaban and risk of myocardial infarction: meta-analysis of randomized controlled trials. J Thromb Thrombolysis. 2015 Jul; 40(1):1-11. *IF: 1.884*
3. Komócsi A, **Tornyos A**, Kehl D, Aradi D, Vorobcsuk A. Mortality after transradial approach in ST-segment elevation myocardial infarction. Do we see the forest for the trees? Int J Cardiol. 2013 Oct 3; 168(3):3050-3. *IF: 4,036*
4. Komócsi A, Aradi D, Kehl D, Ungi I, Thury A, Pintér T, Di Nicolantonio JJ, **Tornyos A**, Vorobcsuk A. Meta-analysis of randomized trials on access site selection for percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction. Arch Med Sci. 2014 May 12; 10(2):203-12. *IF: 2.03*
5. Kiss T, Kovacs K, Komocsi A, **Tornyos A**, Zalan P, Sumegi B, Gallyas F Jr, Kovacs K. Novel mechanisms of sildenafil in pulmonary hypertension involving

cytokines/chemokines, MAP kinases and Akt. PLoS One. 2014 Aug 18; 9(8):e104890. *IF: 3.234*

6. Költő G, Vuolteenaho O, Szokodi I, Faludi R, **Tornyos A**, Ruskoaho H, Minier T, Czirják L, Komócsi A. Prognostic value of N-terminal natriuretic peptides in systemic sclerosis: a single centre study. Clin Exp Rheumatol. 2014 Nov-Dec; 32(6 Suppl 86):S-75-81. *IF: 2.724*
7. Kupó P, Aradi D, **Tornyos A**, Tókécs-Füzesi M, Komócsi A. Assessment of platelet function in patients receiving tirofiban early after primary coronary intervention. Interv Med Appl Sci. 2016 Dec; 8(4):135-140. *IF: 0.203*
8. Oldham WM, Oliveira RKF, Wang RS, Opotowsky AR, Rubins DM, Hainer J, Wertheim BM, Alba GA, Choudhary G, **Tornyos A**, MacRae CA, Loscalzo J, Leopold JA, Waxman AB, Olschewski H, Kovacs G, Systrom DM, Maron BA. Network Analysis to Risk Stratify Patients With Exercise Intolerance. Circ Res. 2018 Mar 16; 122(6):864-876. *IF: 15.211*
9. Nagy BM, Kovacs G, **Tornyos A**, Svehlikova E, Foris V, Nagaraj C, Kwapiszewska G, Pieber TR, Olschewski A, Olschewski H. No indication of insulin resistance in idiopathic pulmonary arterial hypertension with preserved physical activity. Eur Respir J. 2020 Jun 11;55(6):1901228. *IF: 12.339*

Kumulatív impakt faktor: 62,842

Nemzetközi absztraktok és poszterek

1. **Tornyos A**, Komócsi A, Vorobcsuk A, Kehl D. Risk of myocardial infarction in patients treated with oral anticoagulation, a Bayesian network meta-analysis. ESC 2014; Barcelona, Spain
2. **Tornyos A**, Komócsi A, Aradi D, Vorobcsuk A, Kehl D. No signal for higher risk of myocardial infarction with apixaban: meta-analysis of randomized controlled trials. ESC 2014; Barcelona, Spain
3. **Tornyos A**, Trinker M, Foris V, Pfeiffer S, Odler B, Douschan P, Avian A, Olschewski A, Kovacs G, Olschewski H. Pulmonary Hypertension in Hypersensitivity

- Pneumonitis. 15th International Pulmonary Hypertension Forum 2016; Barcelona, Spain
4. **Tornyos A**, Trinker M, Foris V, Pfeiffer S, Odler B, Douschan P, Avian A, Olschewski A, Kovacs G, Olschewski H. Pulmonary Hypertension in Hypersensitivity Pneumonitis. (ERS 2016; London, UK) Eur Respir J. 2016 48: PA2450
 5. **Tornyos A**, Trinker M, Foris V, Pfeiffer S, Odler B, Douschan P, Avian A, Olschewski A, Kovacs G, Olschewski H. Pulmonary Hypertension in Hypersensitivity Pneumonitis. (ÖGP Annual Meeting 2016; Vienna, Austria) Wien Klin Wochenschr. 2016; 128 (19-20):766-766.
 6. **Tornyos A**, Trinker M, Foris V, Pfeiffer S, Odler B, Douschan P, Avian A, Olschewski A, Kovacs G, Olschewski H. Pulmonary Hypertension in Hypersensitivity Pneumonitis. LBG Meeting for Health Sciences 2016; Vienna, Austria
 7. **Tornyos A**, Trinker M, Foris V, Pfeiffer S, Odler B, Douschan P, Avian A, Olschewski A, Kovacs G, Olschewski H. Pulmonary Hypertension in Hypersensitivity Pneumonitis. 17th International Pulmonary Hypertension Forum 2018; Madrid, Spain
 8. **Tornyos A**, Trinker M, Foris V, Pfeiffer S, Odler B, Douschan P, Avian A, Olschewski A, Kovacs G, Olschewski H. Pulmonary Hypertension in Hypersensitivity Pneumonitis. (ERS 2018; Paris, France) Eur Respir J. 2018 52: PA3100
 9. **Tornyos A**, Trinker M, Foris V, Pfeiffer S, Odler B, Douschan P, Avian A, Olschewski A, Kovacs G, Olschewski H. Pulmonary Hypertension in Hypersensitivity Pneumonitis. (ÖGP Annual Meeting 2018; Linz, Austria) Wien Klin Wochenschr. 2018; 130 (19-20):621-621.-42.
 10. Komócsi A, **Tornyos A**, Kupó P, Tokés-Füzesi M, Rideg O, Aradi D. Impact of platelet volume and platelet reactivity on thrombotic events in ACS patients on clopidogrel or prasugrel after PCI. EuroPCR 2014 Paris, France 2014 May 20-23 Euro14A-OP089 Eurointervention 2014; 10 (Suppl.) 80.
 11. Odler B, Douschan P, Pfeiffer S, Foris V, **Tornyos A**, Avian A, Olschewski A, Olschewski H, Kovacs G. Diffusion capacity for nitric oxide: a novel marker for pulmonary hemodynamics and exercise capacity? (ÖGP Annual Meeting 2016; Vienna, Austria) Wien Klin Wochenschr. 2016 128 (19-20):768-768.

12. Odler B, Reiter U, Reiter G, Fuchsjäger M, Foris V, **Tornyos A**, Douschan P, Pfeiffer S, Olschewski A, Olschewski H, Kovacs G. Validation of cardiac MR parameters in the assessment of pulmonary hemodynamics. (ERS 2017; Milan, Italy) Eur Respir J. 50 (suppl 61) PA2441
13. Odler B, Reiter U, Reiter G, Fuchsjäger M, Foris V, **Tornyos A**, Douschan P, Pfeiffer S, Olschewski A, Olschewski H, Kovacs G. Cardiac magnetic resonance parameters in the assessment of pulmonary hemodynamics: a validation study. (ÖGP Annual Meeting 2017; Innsbruck, Austria) Wien Klin Wochenschr. 2017 129(19-20):768-768.
14. Nagy B, Bordag N, Nagaraj C, Foris V, **Tornyos A**, Narath S, Gander E, Magnes C, Kovacs G, Klepetko W, Pieber TR, Kwapiszewska G, Olschewski H, Olschewski A. Metabolic fingerprinting in pulmonary hypertension. (ÖGP Annual Meeting 2018; Linz, Austria) Wien Klin Wochenschr. 2018; 130 (19-20):604-605.
15. Nagy B, Bordag N, Nagaraj C, Foris V, **Tornyos A**, Narath S, Gander E, Magnes C, Kovacs G, Klepetko W, Pieber TR, Kwapiszewska G, Olschewski H, Olschewski A. Metabolic fingerprinting in pulmonary hypertension. Keystone Symposia 2018; Hannover, Germany.

Magyar absztraktok

1. **Tornyos A**, Komócsi A, Kónyi A, Vorobcsuk A, Magyari B, Márton L, Horváth IG, Pintér T. A konvencionális kardiovaszkuláris rizikófaktorok és a procedurális jellemzők hatása a klinikai kimenetelre DEB kezelést követően. Balatonfüred, 2014. *Cardiologia Hungarica* 2014; 44 : E76
2. **Tornyos A**, Kiss T, Kovács K, Komócsi A, Zalán P, Sümegi B, Ifj. Gallyas F, Kovács K. A sildenafil új terápiás mechanizmusai a pulmonális hipertóniában (Novel mechanisms of sildenafil in pulmonary hypertension) Balatonfüred 2015. *Cardiologia Hungarica*
3. **Tornyos A**, Trinker M, Foris V, Pfeiffer S, Odler B, Douschan P, Avian A, Olschewski A, Kovacs G, Olschewski H. A pulmonális hipertónia gyakorisága és prognosztikai jelentősége exogén allergiás alveolitiszben. (MTT 2016) *Medicina Thoracalis* 2016; 69 (3): 171

4. Komócsi A, **Tornyos A**, Vorobcsuk A. Új generációs antikoagulánsok biztonságossága és hatékonysága akut koronária szindrómában. Az MKT és a Magyar Haemorrheológiai társaság kongresszusa. Pécs 2013
5. Költő Gy, Szokodi I, Faludi R, **Tornyos A**, Ruskoaho H, Vuolteenaho O, Minier T, Czirják L, Komócsi A. Nátriuretikus peptidek prediktív szerepe szisztémás sclerosisban. Balatonfüred, 2014. *Cardiologia Hungarica* 2014; 44: E29
6. Odler B, Avian A, Nora W, Hafner F, Moazed-Fuerst F, Aberer E, Brodmann M, Graninger W, Foris V, **Tornyos A**, Olschewski A, Olschewski H, Kovács G. Terheléses pulmonalis hemodinamikai változások szisztémás sclerosisos betegekben. (MTT 2016) *Medicina Thoracalis* 2016; 69 (3): 160