

Az akut miokardiális infarktus előfordulását és prognózisát befolyásoló tényezők vizsgálata

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Kupó Péter

Pécs, 2020



Az akut miokardiális infarktus előfordulását és prognózisát befolyásoló tényezők vizsgálata

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Kupó Péter

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Szívgyógyászati Klinika

Témavezető: Prof. Dr. Komócsi András, PhD, DSc

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos, PhD, DSc

Doktori program vezetője: Prof. Dr. Szokodi István, PhD, DSc



Pécs

2020

1. BEVEZETÉS

Az iszkémiás szívbetegség (ISZB) a morbiditás és mortalitás vezető oka, amely mind a fejlődő, mind pedig a fejlett gazdaságú országok egészségügyi rendszerére jelentős terhet ró. Az ISZB heveny megnyilvánulási formája az akut koronária szindróma (acute coronary syndrome, ACS). Az ACS sürgősségi terápiájának alapját a trombocitaaggregáció-gátló készítmények alkalmazása, valamint a reperfüziós terápia – leggyakrabban perkután koronária intervenció (PCI) - képezi. PCI során lehetőség nyílik az akut miokardiális infarktus (AMI) kialakulásáért felelős érszakasz meghatározására és az azonosított érszűkület stentbeültetéssel történő intervenciójára is. Bár az AMI ellátása kapcsán az elmúlt évtizedek robbanásszerű fejlődést hoztak, továbbra is fennállnak még megválaszolatlan kérdések.

AMI esetén trombocitaaggregáció-gátló készítményként aszpirin mellett P2Y₁₂-receptor gátlókat, Magyarországon leggyakrabban clopidogrelt alkalmazunk. Több korábbi vizsgálat is igazolta a clopidogrel kezelésben részesülő betegek esetében fennálló nagy szórást a terápiás hatékonyság tekintetében. A clopidogrel alkalmazása mellett is úgynevezett magas trombocita-reaktivitással bíró betegeket „clopidogrel non-reszpondereknek” nevezik, ami fontos kérdéseket vet fel az AMI ellátásával kapcsolatban. PCI során leggyakrabban stentbeültetés történik. A 2000-es évek elejétől váltak elérhetővé a sejtproliferáció-gátló gyógyszert kibocsátó stentek (drug-eluting stent, DES), így a korábban alkalmazott bare-metal stentek (BMS) alkalmazása fokozatosan háttérbe szorult. A beültetett stent típusa szintén meghatározó lehet az AMI-n áteső betegek hosszútávú prognózisát tekintve.

Az elmúlt évtizedben több új, direkt hatásmechanizmusú orális antikoaguláns (DOAK) vált elérhetővé hosszútávú orális antikoaguláns (OAK) terápiát igénylő kórképek esetében. Mivel ezen készítmények alkalmazása világszerte számos beteget érint, igen lényeges ezek kardiovaszkuláris biztonságosságának vizsgálata.

2. CÉLOK

Vizsgálataink fő célkitűzései az alábbiak voltak:

- Idős, AMI során PCI-n áteső betegpopulációban a beültetett stenttípus (DES vs. BMS) prognosztikai jelentőségének vizsgálata hatékonysági és biztonságossági végpontokat figyelembe véve
- Trombocita-funkció mérés (platelet function testing, PFT) prognosztikai jelentőségének vizsgálata AMI-n áteső betegekben hatékonysági és biztonságossági végpontokat tekintve

- DOAK-ok és a miokardiális infarktus (MI) rizikója közötti kapcsolat vizsgálata

3. HÁTTÉR

3.1. Gyógyszerkibocsátó stentek használata AMI-n áteső, idős betegpopulációban

Közismert adat, hogy DES-ek alkalmazásával kedvezőbb klinikai kimenetel érhető el BMS-sel szemben. BMS alkalmazásakor azonban az endotelizáció folyamata gyorsabb, így a kettős trombotikaaggregáció-gátló kezelés (dual antiplatelet therapy, DAPT) fenntartása rövidebb ideig szükséges. Speciális, magas vérzéses rizikóval járó betegcsoportokban – így például idős betegek esetén is - számos országban még mindig gyakori a BMS használata. A közelmúltban publikált SENIOR vizsgálat azonban azt igazolta, hogy az akut, illetve elektív PCI-n áteső idős betegek esetében az azonos időtartamú DAPT kezelés mellett a DES alkalmazása előnyösebb BMS-sel szemben az összhalálozást, MI-t, stroke-t és cél-lézió revaszkularizációt magában foglaló összesített végpont tekintetében, míg a vérzéses szövődmények arányában nem igazolódott különbséget a csoportok között.

3.2. Tromboticafunkció-mérésen alapuló vs. tromboticafunkció-mérés nélküli P2Y₁₂ inhibitor kezelés alkalmazása AMI-n átesett betegeken

Bár a nemzetközi ajánlások AMI esetén a P2Y₁₂-receptorgátlók alkalmazásakor elsővonalbeli szerként a prasugrelt és a ticagrelort javasolják, finanszírozási okokból kifolyólag Magyarországon leggyakrabban clopidogrelt alkalmaznak – a közismert “clopidogrel-rezisztencia” jelenség ellenére. Habár a clopidogrel alkalmazása mellett mutatkozó magas reziduális tromboticita reaktivitás (high platelet reactivity on clopidogrel, HPRoC) a stent-trombózis és a MI független prediktora, a szakmai társaságok – a klinikai kimenetelt javító tudományos bizonyítékok hiányában - nem javasolják a rutin PFT-t. Mindemellett a hazai jogszabályok előírják a PFT-t azon betegcsoportok részére, melyekben a clopidogrelről prasugrelre történő váltás kiemelt prognosztikai jelentőségű lehet.

3.3. A DOAK-ok és az MI kockázata

A DOAK-ok megfelelő alternatívái a K vitamin antagonisták (KVA) kezelésnek. Széleskörű népszerűségük nem csupán kényelmi szempontokon alapul (nem szükséges a gyógyszerhatás monitorizálásának érdekében végzett folyamatos laborkontroll): számos vizsgálat igazolta a prognózist javító hatásukat mind a stroke-prevenziót, mind a vérzéses szövődmények arányát tekintve. Kardiovaszkuláris (KV) biztonságosság tekintetében az eredmények azonban

ellentmondók. Trombocitaaggregáció-gátlóval kombinált rivaroxaban kezelés csökkentette mind a MI előfordulását, mind pedig az összhalálozást stabil ISZB-ben szenvedő betegcsoportban. Ezzel szemben dabigatran kezelés alkalmazásakor a MI rizikó fokozódását észlelték. Direkt összehasonlító vizsgálatok azonban nem állnak rendelkezésre.

4. METODIKA

4.1. Gyógyszerkibocsátó stentek használata AMI-n áteső, idős betegpopulációban

A Nemzeti Szívinfarktus Regiszter (NSZR) egy prospektív, magyar klinikai regiszter, amely klinikai adatokat szolgáltat az AMI-n átesett betegekről. Analízisünkbe azon betegek kerültek beválogatásra, akik: (A) AMI-n estek át (B) AMI során PCI történt (C) az esemény időpontjában a 75. életévüket betöltötték. A betegeket két csoportba soroltuk aszerint, hogy a PCI során DES (DES-csoport), vagy BMS (BMS-csoport) beültetés történt. Elsődleges hatékonysági végpontként az index procedúrát követő 1 éves összhalálozást határoztuk meg. Másodlagos végpontként a KV halálozás, ismételt MI és stroke összesített elfordulásának, valamint az ismételt revaszkularizációnak (koronária-bypass műtét, ismételt koronária-intervenció) kompozit végpontjait használtuk (major adverse cardiovascular events, MACE), míg biztonságossági végpontként az index procedúrától számított egy éven belüli transzfúzió szükségessége szerepelt.

Mivel a betegek nem randomizált módon kerültek az egyes vizsgálati csoportokba, a szelekciós torzítások csökkentése érdekében becsült részvételi valószínűségi párosítást (propensity score (PS) matching) alkalmaztunk. PS kiszámításához a csoportok logisztikus regresszió-modelljét használtuk.

4.2. Trombocitafunkció-mérésen alapuló vs. trombocitafunkció-mérés nélküli P2Y₁₂ inhibitor kezelés alkalmazása AMI-n átesett betegeken

Az analízisbe – melyhez szintén az NSZR adatait használtuk - azon betegek kerültek beválogatásra akik: (A) AMI-n estek át és (B) az AMI során PCI történt. A kezelőorvos döntése alapján a hosszútávú gyógyszeres kezelés részeként alkalmazott P2Y₁₂-receptor blokkoló választás PFT-t követően (PFT-vezértelt), vagy anélkül (nem PFT-vezérelt) történt. Analízisünkben a két csoport adatait vetettük össze, elsődleges végpontként az index procedúrát követő 1 éves halálozást határoztuk meg. Másodlagos végpontként a KV halálozás, ismételt MI és stroke előfordulásának kompozit és individuális végpontjait használtuk, míg biztonságossági

végpontként az index procedúrától számított egy éven belüli transzfúzió szükségessége szerepelt. A 4.1. pontban részletezett módon PS párosítást alkalmaztunk.

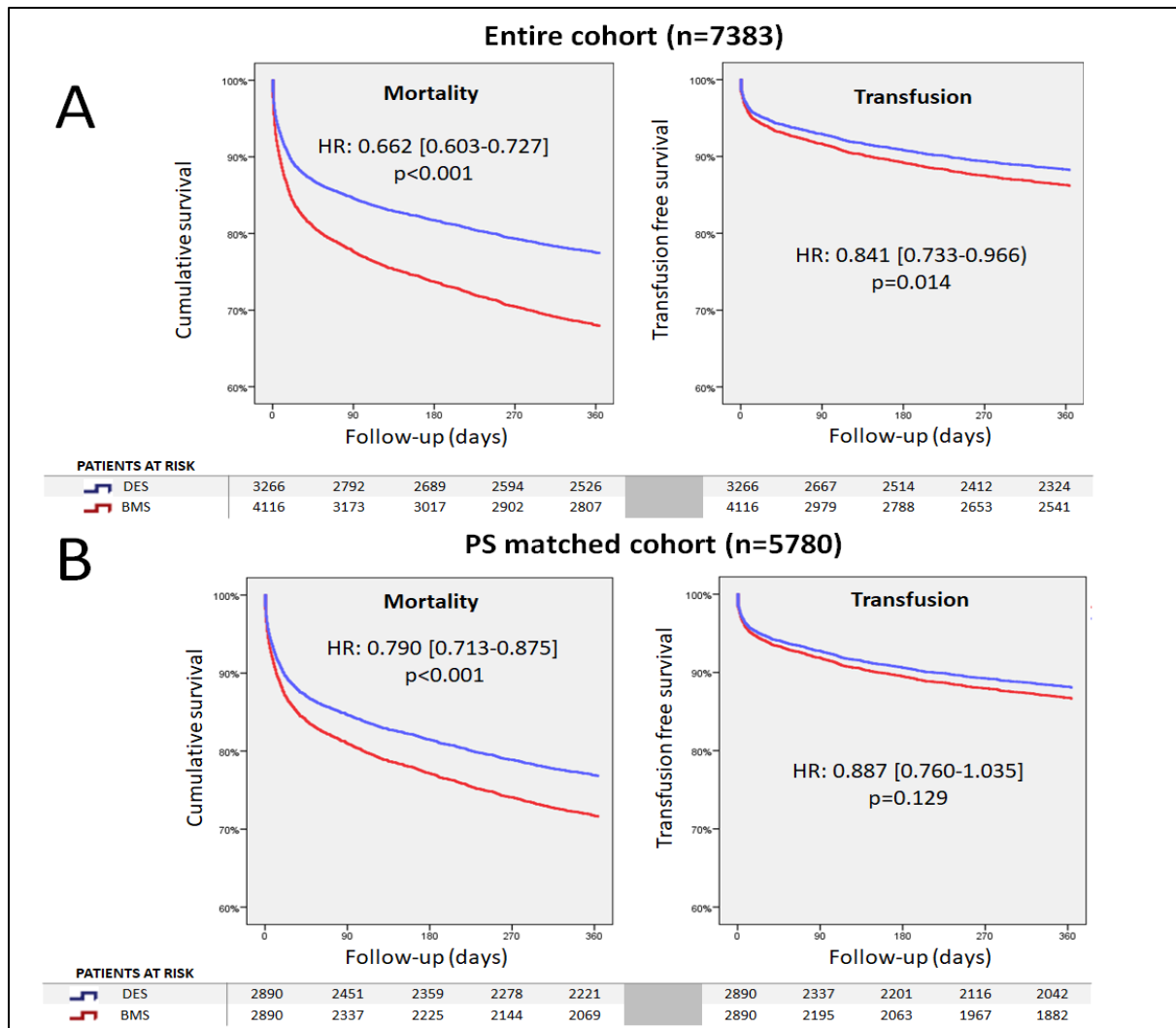
4.3.A DOAK-ok és az MI kockázata

Az irodalomkutatás során az alábbi kifejezéseket használtuk: “pulmonary embolism,” “atrial fibrillation,” “thromboprophylaxis,” “anticoagulation,” “prevention,” “rivaroxaban OR apixaban OR dabigatran OR edoxaban”. Az analízisbe azon közleményeket válogattuk be, melyek teljesítették az alábbi kritériumokat: (A) randomizált klinikai vizsgálat, amely legalább egy forgalomba hozott DOAK hatékonyságát/biztonságosságát mérte fel; (B) legalább egy kontrollcsoport más orális antikoagulánssal, trombocitaaggregáció-gátlóval, vagy placeboval; (C) az egyes vizsgálati karokban az utánkövetés során előforduló MI adatok elérhetőek voltak. Elsődleges végpontként az MI gyakoriságát definiáltuk, másodlagos végpontként az összhalálózást vizsgáltuk. Biztonságossági végpontként a súlyos vérzéses szövödmények gyakoriságát értékeltük. Az MI rizikóját hierarchikus Bayes-i többszörös kezelési hálózat metaanalízisben vizsgáltuk. A kezelések hatását a Bayes-i analízis poszterior eloszlásai alapján számítottuk és azt rizikóhányados várható értéként (Risk ratio, RR) valamint a hozzá tartozó megbízhatósági intervallum (Credible interval, CrI) formájában adtuk meg.

5. EREDMÉNYEK

5.1.Gyógyszerkibocsátó stentek használata AMI-n áteső, idős betegpopulációban

7383 beteg került bevonásra. 4117 (55.8%) esetben BMS, 3266 (44.2%) esetben DES beültetés történt. Az egy éves összhalálózás 27.8% volt a teljes vizsgálati populációban. A DES beültetésen áteső betegek 1 éves összhalálózása 34%-kal alacsonyabb volt (HR: 0.66, [0.60-0.73], $p < 0.001$), mindemellett a kompozit végpont összesített előfordulása is alacsonyabbnak bizonyult, továbbá kevesebb ismételt revaszkularizációra volt szükség ebben a betegcsoportban. A transzfúziók számát tekintve ugyan a párosítatlan kohorszban DES beültetést követően alacsonyabb arány mutatkozott, de PS párosítás után ez a különbség eltűnt a csoportok között (1. ábra és 1. táblázat).



1. ábra. Összhalálózást és transfúzió-mentes túlélést szemléltető Kaplan-Meier görbék gyógyszerkibocsájtó (drug-eluting stent, DES) vs. bare metal stent (BMS) implantáción átesett betegek esetén. Az A panel a teljes kohorsz, a B panel a becült részvételi valószínűségi párosítás (propensity score, PS) alkalmazásával alkotott kohorsz adatait szemlélteti. Rövidítések: BMS: bare-metal stent; DES: gyógyszerkibocsájtó stent; HR: kockázati arány; PS: propensity score.

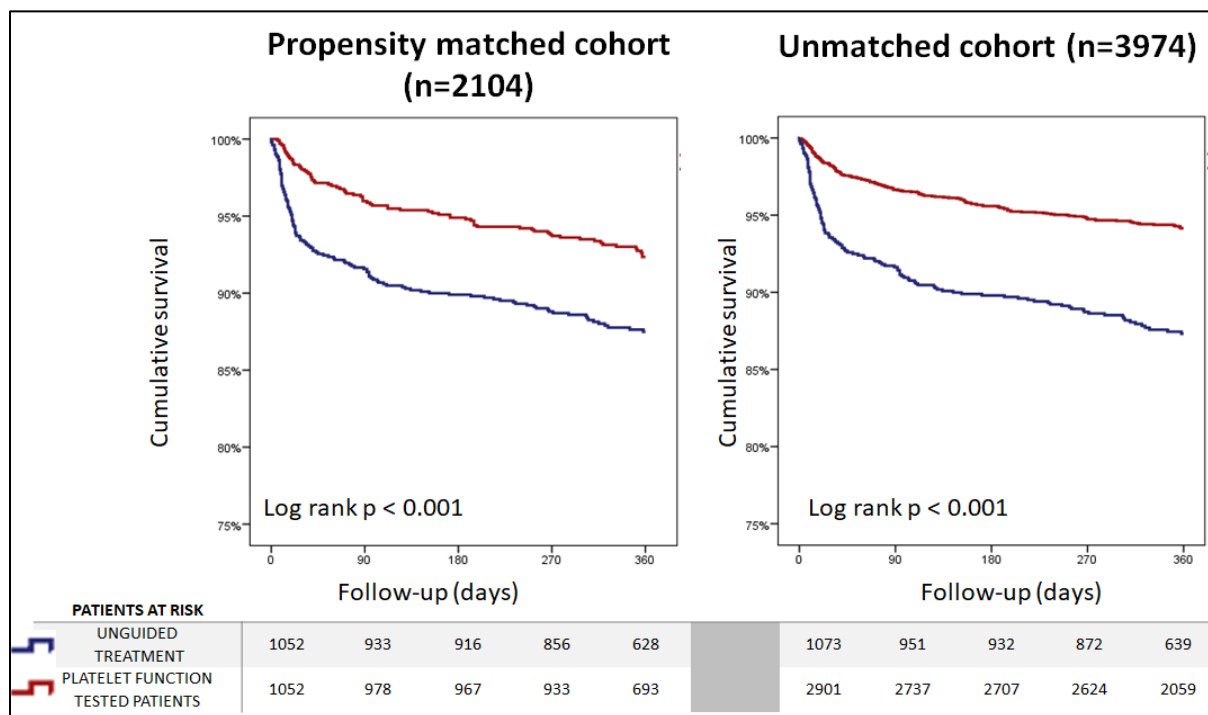
A kimenetel független prediktorai	Halálozás (HR)	95% CI	p-érték	Vérzés (HR)	95% CI	p-érték
DES	0.75	0.67-0.83	<0.001	0.88	0.76-1.03	0.112
Újraélesztés	2.32	1.88-2.88	<0.001	2.32	1.59-3.37	<0.001
Sokk	1.87	1.43-2.44	<0.001	-		
Killip státusz	1.33	1.22-1.45	<0.001	-		
Szívfrekvencia (ütés/perc)	1.01	1.01-1.01	<0.001	1.01	1.003-1.01	0.001
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	0.99	0.98-0.99	<0.001	1.00	0.99-1.00	0.057
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	-			0.99	0.98-0.99	<0.001
Szérum-kreatinin szint (µmol/l)	1.01	1.004-1.01	<0.001	1.005	1.004-1.006	<0.001
STEMI	0.75	0.67-0.83	<0.001	1.27	1.07-1.50	0.006
Korábbi MI	-			0.83	0.69-1.003	0.054
Korábbi stroke	1.46	1.27-1.69	<0.001	-		
Szívelégtelenség	1.55	1.36-1.75	<0.001	1.44	1.19-1.76	<0.001
Diabetes mellitus	1.21	1.09-1.34	<0.001	1.40	1.20-1.64	<0.001
PAD	1.35	1.18-1.54	<0.001	-		
Hiperlipidémia	0.87	0.77-0.98	0.018	-		
Korábbi PCI	0.84	0.74-0.96	0.008	-		
Férfi nem	-			0.80	0.66-0.96	0.020
Magasság (cm)	-			1.01	1.001-1.03	0.042
Testsúly (kg)	0.99	0.99-0.99	<0.001	0.99	0.98-1.0	0.009

1. Táblázat. A többváltozós regresszióanalízis eredményei a halálozás és a vérzés független prediktorainak azonosítására. Rövidítések: CI: konfidencia intervallum; DES: gyógyszerkicszoajtó stent; HR: kockázati arány; MI: miokardiális infarktus; PAD: perifériás artériás betegség; STEMI: ST-szegment elevációval járó miokardiális infarktus, PCI: perkután koronária intervenció

5.2. Trombocitafunkció-mérésen alapuló vs. trombocitafunkció-mérés nélküli P2Y₁₂ inhibitor kezelés alkalmazása AMI-n átesett betegeken

Az analízisbe 3974 beteg került bevonásra. A PFT-vezérelt csoport 2901 betege közül 554 (19%) esetben detektáltak HPRoC-t, ezt követően ezen betegek 70%-át clopidogrelről prasugrel gyógyszerelésre állították át, míg a betegek 30%-nál a clopidogrel terápia folytatódott (14%-ban emelt, 16%-ban standard dózisban). Azon betegek esetén, akiknél PFT során nem igazolódott HPRoC, a prasugrel alkalmazásának aránya alacsony maradt (2%). A nem PFT-vezérelt csoport betegei esetén a prasugrel kezelés aránya 4% volt, a betegek 74%-a standard dózisú clopidogrel kezelésben részesült.

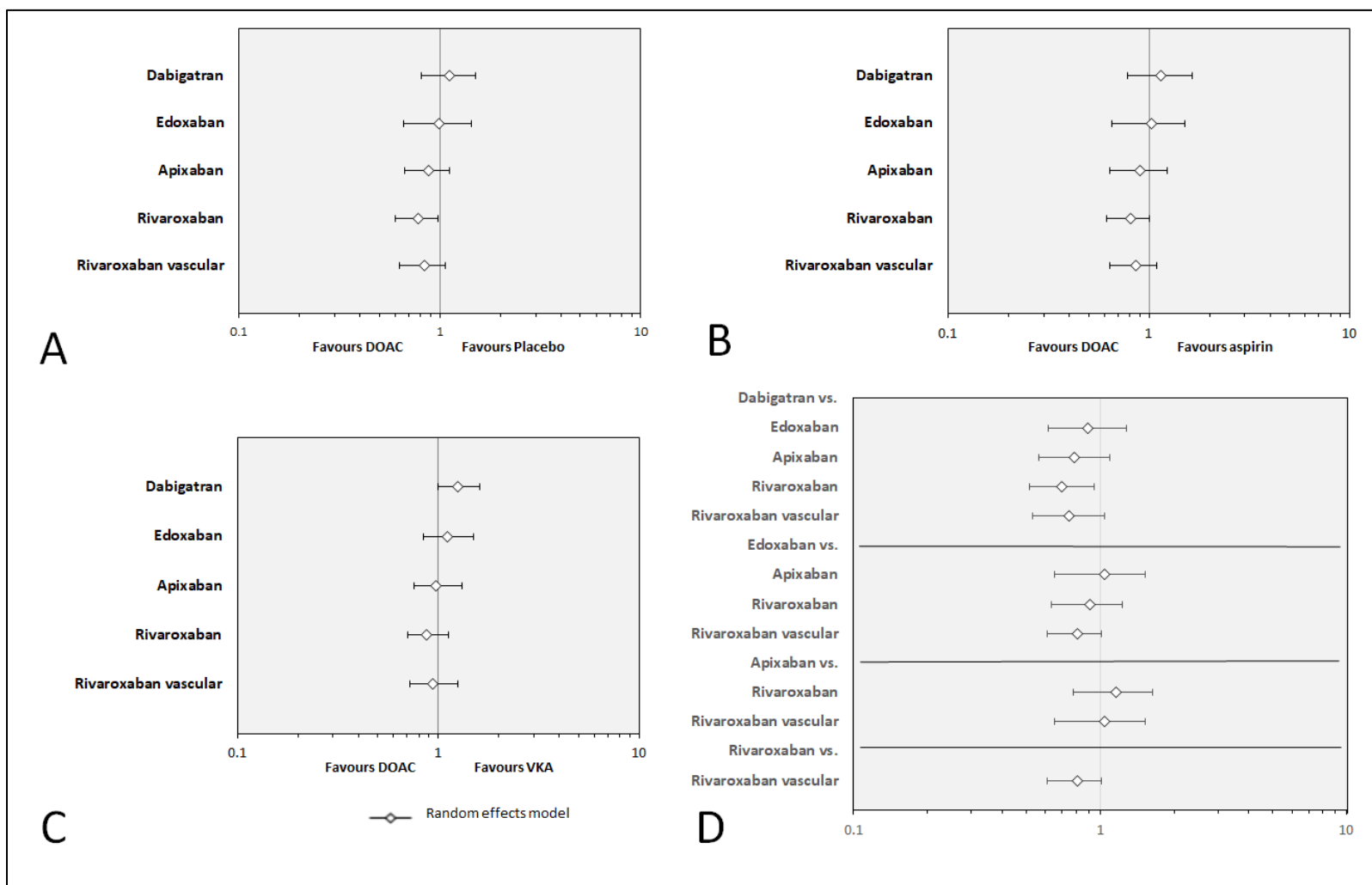
Az utánkövetési periódusban az 1 éves összhálozás 9.5% volt. PFT-vezérelt csoportban az 1 éves összhálozás 43%-kal (HR: 0.57, [0.43-0.77], $p < 0.001$), míg a KV hálozás 39%-kal (HR: 0.61, [0.45-0.83], $p < 0.01$) alacsonyabbnak bizonyult a nem PFT-vezérelt csoport adataival összehasonlítva (2. ábra). A párosítatlan kohorszokat összevetve is szignifikáns különbség volt igazolható a vizsgálati végpontok esetében az 1 éves összhálozást, KV hálozást és az összesített kompozit végpontokat tekintve, míg a stroke és transzfúziók gyakoriságában nem találtunk különbséget sem a PS, sem a párosítatlan csoportok között. Mivel a prasugrel kezelésben részesülők aránya jelentősen magasabb volt a PFT-vezérelt csoportban (16% vs. 4%, $p < 0.001$), ennek potenciális túlélést befolyásoló hatását is elemeztük: prasugrel kezelés mellett nem találtunk alacsonyabb összhálozást sem a PS-párosított (HR: 0.65 [0.38-1.11]), $p = 0.116$), sem a párosítatlan kohorszok között (HR: 0.75 [0.51-1.11], $p = 0.145$).



2. ábra. Kaplan Meier túlélési görbék tromboticafunkció-mérés (PFT)-vezérelt vs. nem PFT vezérelt betegcsoportok esetén becsült részvételi valószínűségi párosítást (PS) követően, valamint a teljes vizsgálati kohorszban.

5.3.A DOAK-ok és MI infarktus kockázata

28 vizsgálatot azonosítottunk, melyekben összesen 196 761 beteget randomizáltak. Analízisünkben 8 gyógyszeres kezelési csoportot különböztettünk meg. A bevont vizsgálatokban összesen 3554 MI történt: legkisebb arányban KVA kezelés mellett (1.25%), leggyakrabban placebo alkalmazva (4.55%, 3. ábra B panel). A heterogenitás-analízis konzisztens eredményeket mutatott az egyes vizsgálati karok között (dabigatran I^2 : 26%, χ^2 : $p=0.23$, valamint I^2 : 0%, χ^2 : $p \geq 0.53$ a többi karra vonatkozóan). Rivaroxaban kezelés 21%-kal csökkentette az MI relatív kockázatát a placebohoz (RR: 0.79 [0.65–0.94]), valamint 31%-kal dabigatranhoz (RR: 0.70 [0.53-0.89]) képest. Apixaban kezelés 24%-kal (RR: 0.76 [0.58-0.99]), míg KVA kezelés 19%-kal (RR: 0.81 [0.65-0.98]) csökkentette a MI kialakulásának relatív kockázatát dabigatrannal összehasonlítva (3. ábra)



3. Ábra. A miokardiális infarktus relatív kockázatának fasor-ábrája (forest plot). A, B és C panel: A különböző direkt orális antikoagulánsok miokardiális infarktusra gyakorolt rizikója placebóval, aszpirinnel és K vitamin antagonistával (KVA) összehasonlítva. D: Összehasonlítás a különböző DOAK csoportok között.

6. MEGBESZÉLÉS

6.1. Gyógyszerkibocsátó stentek használata AMI-n áteső, idős betegpopulációban

Az Európai Kardiológus Társaság (European Society of Cardiology, ESC) miokariális revaszkularizációra vonatkozó 2018-as irányelvei szerint PCI esetén kortól függetlenül DES implantáció ajánlott. Az új-generációs DES-ek alkalmazása előnyösebb a régebbi típusú DES-ekkel és BMS-sel szemben, mind hatékonysági, mind pedig biztonságossági szempontokból. Analízisünk rávilágított arra, hogy idős betegek esetén a DES-ek használata elmarad a kívánt mértéktől. Ebben a betegcsoportban a gyakori BMS használat a DAPT kezeléssel összefüggő magasabb vérzési rizikóra vezethető vissza, azonban vizsgálatunk során a DES beültetés nem emelte a transfúziót igénylő vérzéses események kialakulásának kockázatát. A SENIOR vizsgálat eredményeivel összhangban – ahol 75 év feletti, akut, vagy elektív PCI-n áteső betegeket vizsgáltak - eredményeink egyértelműen cáfolják a BMS alkalmazásának előnyösebb voltát AMI-n áteső, idős betegek esetén.

6.2. Trombocitafunkció-mérésen alapuló vs. trombocitafunkció-mérés nélküli P2Y₁₂ inhibitor kezelés alkalmazása AMI-n átesett betegeken

Vizsgálatunkban kedvezőbb klinikai kimenetelt igazoltunk PFT-vezérelt trombocita-aggregáció-gátló kezelés alkalmazásakor. Analízisünk rávilágított arra, hogy a PFT eredmények döntő szerepet játszottak a P2Y₁₂ inhibitor terápia megválasztásában: a PFT-vezérelt csoport azon betegei között, akinél HPRoC igazolódott, a kezelőorvosok döntően clopidogrelről prasugrelre váltottak, míg a nem PFT-vezérelt csoport betegei között túlnyomórészt a clopidogrel terápia folytatódott. Fontos azonban megjegyezni, hogy a prasugrel kezelés a teljes betegpopulációra nézve nem társult alacsonyabb összhalálással, azonban a HPRoC csoportban javította a túlélést. Eredményeink összhangban állnak a GRAVITAS vizsgálat eredményeivel, ahol HPRoC betegek esetén nem igazolódott különbség a magas és standard dózisú clopidogrel kezeléseik között. Adataink megerősítik továbbá a TROPICAL ACS vizsgálat eredményeit is, amely során elsőként igazolták, hogy a PFT-vezérelt kezelés nem alacsonyabb rendű az ESC ajánlás-alapú stratégiával összehasonlítva.

6.3. A DOAK-ok és az MI kockázata

Analízisünkkel a DOAK-ok preventív potenciálját vizsgáltuk. Eredményeink igazolták, hogy az antikoaguláns kezelés csökkenti az iszkémiás események (beleértve az ACS) előfordulásának kockázatát, akár ISZB fennállása nélkül; illetve rámutattak továbbá arra, hogy

az OAK kezelés megválasztása befolyásolja az MI rizikót: a MI rizikó csökkentő hatás legkifejezettebben a rivaroxaban kezelés mellett volt tapasztalható, míg a dabigatran növelte a rizikót placebohoz képest.

7. ÚJ FELISMERÉSEK

A fent részletezett vizsgálatok eredményei alapján a dolgozat új eredményei, felismerései az alábbiak szerint foglalhatók össze:

- AMI-n áteső, idős betegek bevonásával végzett vizsgálatunk igazolta, hogy PCI során a DES-beültetés a klinikailag előnyös stratégia ebben a betegcsoportban is. Bár a megfigyelt előnyöket a betegszelekció tovább erősíthette, a betegcsoportok PS párosítást követően a DES implantáció előnyösebb maradt BMS beültetéssel szemben az iszkémiás végpontokat nézve, míg magasabb vérzési rizikó jeleit nem tapasztaltuk. Adataink alátámasztják, hogy idős betegek stentbeültetéssel járó PCI-je során a DES beültetések aránya elmarad a kívánt mértéktől, továbbá megerősítik a szakmai ajánlásokat: PCI során DES implantáció javasolt a magas rizikójú AMI-n áteső, idős betegek esetében.
- Az NSZR adatait felhasználva eredményeink igazolták, hogy PFT-vezérelt P2Y₁₂ inhibitor-választás alacsonyabb összhalálozást eredményez. Bár a PFT-vezérelt csoportban a betegek magasabb arányban részesültek prasugrel kezelésben, a prasugrel önmagában nem bírt halálozást csökkentő hatással. Ezzel szemben, azon betegek esetén, akiknél HPRoC igazolódott, a prasugrel kezelés jelentősen javította a túlélést magas dózisú clopidogrel kezeléssel összehasonlítva.
- 28 randomizált klinikai vizsgálat és 196 761 beteg bevonásával végzett átfogó metaanalízisünk eredményei alapján jelentős különbségeket igazoltunk az egyes orális antikoagulánsok KV biztonságossága között. A MI rizikó rivaroxaban mellett mutatkozott legalacsonyabbnak, ezt apixaban és edoxaban követte, legmagasabb rizikót KVA és dabigatran kezelés mellett észleltünk. Az egyes antikoagulánsok eltérő MI rizikója befolyásolhatja az orális antikoaguláns kezelés megválasztását, lehetővé téve a személyre szabott antitrombotikus kezelést.

8. KÖZLEMÉNYLISTA

TÉMÁHOZ KAPCSOLÓDÓ TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK

P Kupó, D Tornyos, A Bálint, R Lukács, A Jánosi, A Komócsi: Use of drug-eluting stents in elderly patients with acute myocardial infarction;

International Journal of Clinical Practice (2020); In press. **IF=2.444 Q2**

P Kupó, Zs Szakács, M Solymár, T Habon, L Czopf, L Hategan, B Csányi, J Borbás, A Tringer, G Varga, M Balaskó, R Sepp, P Hegyi, A Bálint, A Komócsi: Direct Anticoagulants and Risk of Myocardial Infarction, a Multiple Treatment Network Meta-Analysis;

Angiology (2020); 71:27-37 **IF=2.255 Q2**

A Komócsi, D Aradi, T Szűk, GG Nagy, E Noori, Z Ruzsa, RG Kiss, P Andrassy, L Nagy, FT Nagy, G Lupkovics, Zs Kőszegi, CA Dézsi, E Papp, Zs Molnár, P Kupó, P Ofner, B Merkely, A Jánosi: Comparison of Platelet Function Guided Versus Unguided Treatment With P2Y12 Inhibitors in Patients With Acute Myocardial Infarction (from the Hungarian Myocardial Infarction Registry);

American Journal of Cardiology (2018); 121:1129-1137 **IF=3.171 Q1**

IMPAKT FAKTOR: 7.87

A TÉMÁHOZ NEM KAPCSOLÓDÓ TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK

A Tornyos, A Vorobcsuk, P Kupó, D Aradi, D Kehl, A Komócsi: Apixaban and risk of myocardial infarction: meta-analysis of randomized controlled trials;

Journal of Thrombosis and Thrombolysis (2015); 40:1-11 **IF=2.169 Q2**

P Kupó, D Aradi, A Tornyos, M Tőkes-Füzesi, A Komócsi: Assessment of platelet function in patients receiving tirofiban early after primary coronary intervention;

Interventional Medical Applied Sciences (2016); 8:135-140 **Q4**

D Tényi, Cs Gyimesi, P Kupo, R Horváth, B Bóné, P Barsi, N Kovács, T Simor, Zs Siegler, L Környei, A Fogarasi, J Janszky: Ictal asystole: A systematic review;

Epilepsia (2017); 58:356-362 **IF=5.562 Q1**

P Kupó, L Sággy, R Pap: Intracardiac echocardiography from the right ventricular outflow tract confirms an accessory pathway in the aortomitral continuity;

Journal of Cardiovascular Electrophysiology (2019); 30:2117-2118 **IF=2.424 Q1**

P Kupó, R Pap, L Sággy, D Tényi, A Bálint, D Debreceni, I Basu-Ray, A Komócsi: Ultrasound guidance for femoral venous access in electrophysiology procedures-systematic review and meta-analysis;

Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology (2019); Online ahead of print **IF=1.277 Q2**

Kupó P, Sággy L: Sugárterhelés az invazív kardiológiában

Cardiologia Hungarica (2019); 49:166-169 **Q4**

AA Elnour, A Komócsi, P Kupó, IYE Khidir, S Zachariah, K Gnana, S Asim, A Sadik: The role of Direct Oral Anticoagulant in patients with Acute Coronary Syndrome on single or dual antiplatelet regime: review of opportunities and challenges;
Current Clinical Pharmacology (2020); Online ahead of print **Q2**

Vámos M, Kupó P: A pitvarfibrilláció transzkatóéteres kezelése: az újabb vizsgálatok eredményei
Medical Tribune (2020)18:44-46 **Q4**

Schvartz N, Kohári M, Kupó P, Pap R: Wolff–Parkinson–White-szindróma indukálta cardiomyopathia
Cardiologia Hungarica (2020); 50:202-205 **Q4**

TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATBAN MEGJELENŐ ABSZTRAKTOK

A Komócsi, A Tornyos, P Kupó, M Tókes-Füzesi, O Rideg, D Aradi.: Impact of platelet volume and platelet reactivity on thrombotic events in ACS patients on clopidogrel or prasugrel after PCI.
Eurointervention (2014); 10 (Abstract Supplement) 80. **IF=3.769 Q1**

Kupó P., Kombinált trombocita aggregációgátló kezelés hatékonyságának mérése.
Orvoscépzés 2015; (90): 490. **Q4**

E Földi, P Kupó, T Simor: The aid of high resolution electroanatomical mapping in ablation of atrial tachyarrhythmias.
Europace (2017); 9 (Abstract Supplement) iii70 **IF=5.231 Q1**

F Molnár, P Kupó, E Földi, G Vilmányi, T Simor, R Faludi: Assessment of the subclinical cardiac involvement in patients with myotonic dystrophy.
European Heart Journal – Cardiovascular Imaging (2019); 20 (Abstract Supplement) 170 **IF=4.841 Q1**

I Basu-Ray, D Khanra, B Duggal, A Komócsi, P Kupó, TJ Bunch, P Das, R Kabra, M Saeed: A comparison of outcomes of catheter ablation (CA) for ventricular arrhythmias (VA) in ischemic cardiomyopathy (ICMP) vs non-ischaemic cardiomyopathy
Heart Rhythm, (2019); 16 (Abstract Supplement) S555 **IF= 5.739 Q1**

E Földi, D Ruzsa, RJ Van Der Geest, P Kupó, Zs Meiszterics, Z Kóhalmi, B Gaszner, T Simor: Assessment of scar formation after cryoballoon pulmonary vein isolation by 3d left atrial late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging.
Europace (2019); 21 (Abstract Supplement) 601 **IF= 4.045 Q1**

Bálint A, Tornyos D, Jánosa E, Kupó P, Jánosi A, Komócsi A: A vérlemezke reaktivitás és a klinikai kimenetel miokardiális infarktus után a vérlemezke funkció mérésen alapuló P2Y12 inhibitor eszkalációs rendszerben A Magyar Kardiológusok Társasága 2019. évi Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred 2019.05.03 - 05.
Cardiologia Hungarica (2019); 49 (Suppl B); B60 **Q4**

Tornyos D, Lukács R, Bálint A, Kupó P, Jánosi A, Komócsi A: Gyógyszer kibocsátó stent alkalmazása idős betegek esetében myokardiális infarktus miatt – elemzés a Nemzeti Szívinfarktus Regiszter adataiból. A Magyar Kardiológusok Társasága 2019. évi Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred 2019.05.03 - 05.

Cardiologia Hungarica (2019); 49 (Suppl B); B8 **Q4**

Kupó P, Pap R, Bencsik G, Sággy L: Különböző terápiás stratégiák rövid- és hosszú távú hatékonyságának vizsgálata perimitrális flutter esetén. A Magyar Kardiológusok Társasága 2019. évi Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred 2019.05.03 - 05.

Cardiologia Hungarica (2019); 49 (Suppl B); B85 **Q4**

Földi E, Ruzsa DM, van der Geest RJ, Kupó P, Meiszterics Zs, Köhalmi Z, Gaszner B, Simor T: Bal pitvari hegek vizsgálata 3D MR képkötés segítségével cryobalonnal végzett pulmonális vénaizolációt követően. A Magyar Kardiológusok Társasága 2019. évi Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred 2019.05.03 - 05.

Cardiologia Hungarica (2019); 49 (Suppl B); B88 **Q4**

Ruzsa DM, Kupó P, Földi E, Simor T: Perzisztens pitvarfibrilláló betegek ablációja „CLOSE – Protokoll” szerint, korai eredményeink. A Magyar Kardiológusok Társasága 2019. évi Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred 2019.05.03 - 05.

Cardiologia Hungarica (2019); 90 (Suppl B); B88 **Q4**

Debreceni D, Kupó P, Földi E, Tornyos D, Tényi D, Komócsi A, Simor T: Konvencionálisan végzett, valamint zero-fluoroszkópos katéterablációk összehasonlítása PSVT-k esetén: single-center vizsgálat. A Magyar Kardiológusok Társasága 2019. évi Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred 2019.05.03 - 05.

Cardiologia Hungarica (2019); 90 (Suppl B); B88 **Q4**

P Kupó, R Pap, G Bencsik., L Sággy: Short and long term efficiency of different therapeutic approaches to perimitral atrial flutter.

Europace (2020); 22 (Abstract Supplement) 114 **IF= 4.045 Q1**

P Kupó, R Pap, G Bencsik, M Kohári, A Benák, M Miklós, L Sággy: Ultrasound guidance for femoral venous access in patients undergoing pulmonary vein isolation: a quasi-randomized study.

Europace (2020); 22 (Abstract Supplement) 115 **IF= 4.045 Q1**

N Schwartz, M Pribojszki, A Sellei, K Gion, T Kincses, T Riesz, P Kupó, M Miklos, A Benák, M Kohári, A Makai, G Bencsik, R Pap, L Sággy: P564 Silent cerebral ischemic lesions after left-sided ablation for paroxysmal supraventricular tachycardia.

Europace (2020); 22 (Abstract Supplement) 78 **IF= 4.045 Q1**

P Kupó, R Pap, G Bencsik, M Kohári, A Benák, M Miklós, L Sággy: Ultrasound guidance for femoral venous access in patients undergoing pulmonary vein isolation: a quasi-randomized study.

Heart Rhythm, (2020); 17 (Abstract Supplement) S524 **IF= 5.739 Q1**

ELŐADÁS ÉS POSZTER BEMUTATÁSOK

Kupó P: Kombinált trombocita aggregációgátló kezelés hatékonyságának mérése. VI. Nemzetközi XII. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferencia. Pécs, 2014. március 18-20.

Kupó P: Kombinált trombocita aggregációgátló kezelés hatékonyságának mérése. PTE Általános Orvostudományi Kar Tudományos Diákköri Konferencia, Pécs, 2014. április 3-4.

Kupó P: Kombinált trombocita aggregáció gátló kezelés hatékonyságának mérése. II. Minősítő Konferencia. Pécs, 2014. szeptember 18-19.

Kupó P: Mire – is – kell figyelni egy szívinfarktus után? VII. Nemzetközi XII. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferencia. Pécs, 2015. március 19-21.

Kupó P: Egy "sokat tudó" köteg ablációjának rövid története. A Magyar Kardiológusok Társasága 2016. évi Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred 2016.05.06 - 05.09.

Kupó P, Földi E, Simor T: 3. AV-csomó lassú pálya abláció – ionizáló sugárzás használata nélkül. Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Tanulságos Esetek Fóruma. Pécs, 2018. február 5.

Kupó P, Földi E, Debreceni D, Simor T: Konvencionálisan végzett, valamint elektroanatómiai térképezőrendszer vezérelt katéterablációk összehasonlítása PSVT-k esetén: retrospektív single center vizsgálat. Magyar Kardiológusok Társasága, XI. Aritmia és Pacemaker Napok. Sárvár, 2018. szeptember 27-29.

Kupó P, Földi E, Simor T: Kihívást jelentő esetünk: thrombus a bal pitvarban járulékos kötegabblációt követően. PIKNIK SUMMIT konferencia. Siófok, 2018. október 26-27.

Kupó P: Szemléletváltás az ablációra kerülő PF betegek anticoagulálásában. Magyar Kardiológusok Társasága, XII. Aritmia és Pacemaker Kongresszus. Budapest, 2019. szeptember 26-28.

Kupó P: Ultrahang-vezérelt vena femoralis punkció elektrofiziológiai vizsgálatok során – metaanalízis. Magyar Kardiológusok Társasága, XII. Aritmia és Pacemaker Kongresszus. Budapest, 2019. szeptember 26-28.

Kupó P: Ultrahang-vezérelt vs. konvencionálisan végzett vena femoralis punkció pulmonalis vénaizoláción áteső betegek esetén: retrospektív, single-center vizsgálat. Magyar Kardiológusok Társasága, XII. Aritmia és Pacemaker Kongresszus. Budapest, 2019. szeptember 26-28.

Kupó P: Különböző terápiás stratégiák rövid- és hosszú távú hatékonyságának vizsgálata perimitralis flutter esetén. Magyar Kardiológusok Társasága, XII. Aritmia és Pacemaker Kongresszus. Budapest, 2019. szeptember 26-28.

P Kupó: Challenges in SVT ablation: Pseudo V-A-A-V response. Young EP Academy. Hamburg, 2019. november 12-15.

Kupó P: Magas thromboembóliás és vérzéses rizikó egyszerre: hogyan antikoaguláljuk az ablációra kerülő pitvarfibrilláló betegeket? Magyar Kardiológusok Társasága és Magyar Stroke Társaság PIKNIK program 2. webcastja. Szeged, 2020. június 10.

Kupó P: A 2020-as pitvarfibrillációs ESC irányelv újdonságai Szegedi Tudományegyetem Online EKG tanfolyam. 2020. október 2.

A Bálint, D Tornyos, P Kupó, A Komócsi: Ticagrelor for stroke prevention in patients at high risk for cardiovascular or cerebrovascular events: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Medical Conference for PhD Students and Experts of Clinical Sciences, Pécs, 2020. október 17.

D Debreceni, E Földi, D Tornyos, A Komócsi, T Simor, P Kupó: Zero-fluoroscopy strategy for catheterablation of paroxysmal supraventricular arrhythmias: single-center study. Medical Conference for PhD Students and Experts of Clinical Sciences, Pécs, 2020. október 17.

Az értekezést megalapozó tudományos közlemények impakt faktora: 7.87

Valamennyi tudományos közlemény impakt faktora: 19.302

Tudományos közlemények és tudományos folyóiratban megjelent absztraktok összesített impakt faktora: 60.801

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani mentoromnak és témavezetőmnek, Prof. Dr. Komócsi András egyetemi tanárnak, aki Tudományos Diákköri munkám megkezdése óta mindvégig támogatott; eredeti ötleteivel, javaslataival nagymértékben hozzájárult ahhoz, hogy ez a dolgozat megszülethessen.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Jánosi András egyetemi tanárnak, a Nemzeti Szívinfarktus Regiszter szakmai vezetőjének, amiért lehetővé tette, hogy csatlakozzak a tudományos kutatásokhoz.

Külön köszönettel tartozom Dr. Tényi Dalma klinikai orvosnak kutatási munkám során adott hasznos tanácsaiért.

Köszönettel tartozom Iliné Weimann Renátának, hallgatói kutatómunkám óta nyújtott folyamatos támogatásáért.