

Clopidogrelrezisztencia vizsgálata cerebrovascularis betegségben – egyéves utánkövetés

Szapáry László dr.¹ ■ Koltai Katalin dr.² ■ Tibold Antal dr.³
Fehér Andrea dr.⁴ ■ Harang Gábor dr.⁵
Pusch Gabriella dr.¹ ■ Fehér Gergely dr.⁶

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Neurológiai Klinika,
²I. Belgyógyászati Klinika, ³Foglalkozás-egészségügyi és Munkahigiénés Központ, Pécs
Tolna Megyei Balassa János Kórház, ⁴I. Belgyógyászati Osztály, ⁵Sebészeti Osztály, Szekszárd
⁶Szigetvári Kórház, Neurológiai Osztály, Szigetvár

Bevezetés: Korábban már leírták a clopidogrelkezelés hatékonyságát akut ischaemiás cerebrovascularis eseményen átesett betegek körében rövid távon. **Célkitűzés:** A szerzők célja a betegek egyéves utánkövetési adatainak bemutatása. **Módszer:** A vizsgálatban 100, akut stroke-on/tranziens ischaemiás attackon átesett beteg vett részt. A betegek az első 48 órában aszpirinkezelésben, majd clopidogrelkezelésben részesültek. A kezelés hatékonyságát a gyógyszeres terápia bevezetését követően 7 és 28 nap, majd 3, 6 és 12 hónap után ellenőrizték. A betegeket két csoportra osztották optikai aggregometriás leletük alapján (clopidogrelérzékeny és -rezisztens). A két csoport kockázati profilját, gyógyszer-reit, laboratóriumi paramétereit és a klinikai kimenetelt elemezték. **Eredmények:** A clopidogrelkezelés esetében szoros összefüggés mutatkozott az aktuális vérnyomás, a vércukor- és vérzsírsanyagcsere-paraméterek, az ultraszenzitív C-reaktív protein szintje és a trombocytáaggregációs értékek között ($p < 0,05$). Erélyes szekunder preventív kezelés hatására a fent jelzett paraméterek normalizálásával párhuzamosan a trombocytáaggregáció-gátló kezelés hatékonysága is növelhető volt, hosszabb távon rezisztens beteg nem volt. Az egyéves utánkövetés során a kezdetben rezisztens betegek esetében több volt a vascularis események aránya (4 kezdeti clopidogrelérzékeny [4,5%] vs. 2 kezdeti clopidogrelrezisztens [18,1%], $p < 0,01$), ugyanakkor a rezisztencia jelensége nem bizonyult a későbbi kedvezőtlen kimenetel független kockázati faktorának a multivariációs analízis során. **Következtetések:** Jelen vizsgálat eredményei alapján igen komolyan felvetődik az erélyes szekunder preventív kezelés szerepe a trombocytáaggregáció-gátló terápia hatékonyságának hátterében. *Orv. Hetil., 2015, 156(2), 53–59.*

Kulcsszavak: clopidogrel, aggregometria, rezisztencia, klinikai kimenetel, vascularis prevenció

Clopidogrel resistance in cerebrovascular disease – results of one-year follow-up

Introduction: In an earlier study the authors reported short-term benefits of clopidogrel treatment in patients with cerebrovascular disease. **Aim:** The aim of the authors was to analyze findings during a 12-month follow-up period. **Method:** 100 patients with a history of acute stroke or transient ischaemic attack have been included in the study. The efficacy of the therapy was assessed 7 and 28 days as well as 3, 6 and 12 months after initiation of medical therapy. Patients were divided into two parts (clopidogrel responder and resistant) based on their initial laboratory findings. Risk profiles, medical therapy, laboratory parameters and vascular events were compared between the two patient groups. **Results:** After 7 days of treatment, clopidogrel seemed to be ineffective in 11 patients (11%). Strong, clinically significant correlations were found among blood pressure values, blood glucose and lipid parameters, serum C-reactive protein levels and platelet aggregation levels. An aggressive secondary preventive therapy resulted in a decrease of clopidogrel resistance and improvement in laboratory parameters. Patients who were clopidogrel resistant at baseline had significantly higher rate of vascular events compared to those who were clopidogrel responders (18.1 vs. 4.5%, $p < 0.01$), although clopidogrel resistance was not an independent risk factor of unfavourable vascular outcome using a multivariate analysis. No adverse events or hemorrhagic complications were observed. **Conclusions:** Clopidogrel resistance and unfavourable outcome seems to be associated with “classical” risk factors underlying the importance of aggressive secondary prevention.

Keywords: clopidogrel, aggregometry, resistance, clinical outcome, vascular prevention

Szapáry, L., Koltai, K., Tibold, A., Fehér, A., Harang, G., Pusch, G., Fehér, G. [Clopidogrel resistance in cerebrovascular disease – results of one-year follow-up]. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(2), 53–59.

(Beérkezett: 2014. október 5.; elfogadva: 2014. november 13.)

Rövidítések

ACE-inhibitor = angiotenzinkonvertálóenzim-gátló; ADP = adenosin-difoszfát; AMI = akut myocardialis infarctus; ARB = angiotenzin-II-receptor-blokkoló; CABG = coronariaartéria-bypassgraft; CYP3A4 = citokróm P450 3A4; HDL = nagy denzitású lipoprotein; hsCRP = ultraszenzitív C-reaktív protein; LDL = kis denzitású lipoprotein; NIHSS = NIH Stroke Skála; PCI = percutan coronariaintervenció; P2Y12 = thrombocyt felszínén lévő egyik ADP-receptor kémiai neve; PPP = (platelet-poor plasma) thrombocytaszegény plazma; PRP = (platelet-rich plasma) thrombocytadús plazma; RPM = rotation per minute; TIA = tranziens ischaemiás attack

Az ischaemiás események másodlagos profilaxisában egyértelműen bizonyított szerepe van a thrombocytáaggregáció-gátló gyógyszeres kezelés hatásosságának, amelyet nagy multicentrikus vizsgálatok eredményei igazolnak, és a fentiek alapján rendszeres alkalmazásukat nemzetközi ajánlások is megfogalmazzák [1]. A kezeléssel 20–25%-os relatív rizikócsökkenést lehet elérni [2].

Az aktuális irányelvek mind az aszpirin, mind az aszpirin+dipiridamol, mind a clopidogrel-monoterápiát javasolják az ischaemiás cerebrovascularis megbetegedések szekunder prevenciójában hosszú távú kezelésként. (Azzal a kitételrel, hogy az aszpirin+dipiridamol kezelés az aszpirinkezelésnél egyértelműen hatékonyabb prevenció hatásával bír, clopidogrellel összevetve nincs különbség [3].)

A clopidogrel úgynevezett pro-drug, a hatékony molekula létrejöttéhez szükséges a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) rendszeren keresztüli metabolizáció. A metabolit a P2Y12 ADP-receptorhoz kötődve fejt ki hatását [2]. Az utóbbi időben – hasonlóan a vérnyomás- és a vérzsírcsökkentő terápia monitorozásához – megfogalmazódott az az igény, hogy a thrombocytáaggregáció-gátló terápia hatékonyságát is monitorizálni tudjuk [4].

Korábbi tanulmányok szoros összefüggést véltek felfedezni a laboratóriumi rezisztencia és a későbbi kedvezőtlen klinikai kimenetel között, ugyanakkor a prospektív tanulmányok eredményei némiképpen ellentmondásokkal [5, 6, 7, 8, 9].

Korábban már vizsgáltuk a clopidogrelrezisztencia okait és következményeit akut cerebrovascularis eseményen átesett betegek esetében rövid távon, jelen eredményeink az egyéves utánkövetés adatainak feldolgozását tartalmazzák [10].

Módszer

A vizsgálatunkba 100, akut esemény miatt (TIA/stroke) hospitalizált cerebrovascularis beteget vontunk be (NIHSS 4–12), akik felvételnél 300 mg aszpirin-, majd fenntartó kezelésként 75 mg clopidogrelterápiában részesültek. Minden más thrombocytáaggregáció-gátló szer, illetőleg antikoaguláns szer szedése, továbbá nem vascularis alapbetegség (hematológiai, tumoros stb.) kizárási kritériumnak számított. A mérések a clopidogrelszedést követő 7., majd 28. napon, továbbá a 3., 6. és 12. hónapban történtek.

Thrombocytáaggregáció-gátlás vizsgálata

A thrombocytáaggregáció méréséhez cubitalis vénából 12 ml vért vettünk 3,8%-os nátrium-citrát tartalmú Vacutainer csövekbe. A mintákat 150 g-n 10 percig centrifugáltuk, majd a thrombocytadús felülúszót (platelet-rich plasma – PRP) óvatosan eltávolítottuk. Ezt követően thrombocytaszegény plazma (platelet-poor plasma – PPP) nyeréséhez a maradék mintákat 10 percig 2500 g-n ismételt centrifugáltuk. A mérésekhez használt küvetékbe 450–450 μ l PRP-t, illetve PPP-t pipettáztunk, majd a vérelemezkek aggregációját 50 μ l ADP (5 μ M és 10 μ M), kollagén (2 μ g/ml), illetve adrenalin (10 μ M) hozzáadásával indukáltuk. Vizsgálatainkat a Born-féle turbidimetriás elven működő Carat TX-4 (Carat Diagnostika Kft., Budapest) négycsatornás thrombocytáaggregométerrel végeztük [11, 12]. Az individuális különbségek kiküszöbölésére a készülék tárolja a thrombocytadús és thrombocytaszegény plazmák fényáteresztő képességét (PRP: 0%, PPP: 100%), majd az induktorokkal kiváltott aggregáció mértékét a PPP–PRP optikai sűrűségkülönbséghez viszonyítva számolja. A szuszpenzió fényáteresztő képessége az aggregáció mértékével párhuzamosan nő, amelyet a műszerhez kapcsolt számítógép programja ábrázol. Az így nyert görbe egyik jellegzetes paraméterét, a maximális aggregáció értékét – amely a megfelelő gyógyszeres kezelés hatására csökken – egészséges, gyógyszermentes egyénekben mért referenciaértékekkel hasonlítottuk össze. A mérés 10 perces időtartama alatt 37 °C-os inkubációt és folyamatos mágneses keverést (1000 rpm) alkalmaztunk. A minták vizsgálata a vérvételt követő 2 órán belül megtörtént. Az clopidogrel hatékonyságának kontrolljához az ADP 5

μM indukálta aggregációt vizsgáltuk. Az aggregáció maximumának csökkenését akkor tekintettük az alkalmazott terápia következményének, ha az a kezeletlen kontrollpopulációra jellemző normáltartományon (átlag \pm 2SD) kívül esett, ellenkező esetben hatástalannak vélelmeztük a kezelést, ahogy azt korábban már publikáltuk [10, 11, 12].

Kémiai laboratóriumi vizsgálatok

Az alábbi laboratóriumi paramétereket határoztuk meg a clopidogrelrezisztencia-mérés meghatározásával párhuzamosan (7. és 28. nap, 3., 6. és 12. hónap): ionok, vércukor, vérkép, vese- és májfunkció, vérzsírparaméterek, hsCRP-értékek.

Kockázati tényezők és kórelőzmény

Az általunk vizsgált kockázati profilba és kórelőzménybe az alábbiak tartoztak: dohányzás, diabetes mellitus, hypertensio, dyslipidaemia, ischaemiás szívbetegség (IHD), megelőző akut myocardialis infarctus (AMI), ischaemiás attack (TIA), stroke és perifériás érbetegség.

Gyógyszeres kezelés

Az alábbi gyógyszercsoportok lehetséges szerepét vizsgáltuk: béta-receptor-blokkolók, angiotenzinkonvertálóenzim- (ACE-) inhibitorok, angiotenzin- II-receptor-blokkolók (ARB) és statinok.

1. táblázat | A vizsgálatba bevont betegek paraméterei felvételtkor anamnéziséjük alapján

Betegek	n = 100
Átlagéletkor (év)	64,13 \pm 10,92
Dohányzás	39 (39%)
Hypertonia	66 (66%)
Dyslipidaemia	45 (45%)
Diabetes mellitus	13 (13%)
Ischaemiás szívbetegség	27 (27%)
PCI	9 (9%)
CABG	9 (9%)
TIA/stroke	32 (32%)
Carotisstenosis	56 (56%)
ACE-inhibitor	21 (21%)
Béta-receptor-blokkoló	12 (12%)
ARB	9 (9%)
Statin	19 (19%)

ACE = angiotenzinkonvertáló enzim; ARB = angiotenzin-receptor-blokkoló; CABG = coronariaartéria-bypassgraft; PCI = percutan coronariaintervenció; TIA = tranzienis ischaemiás attack.

Statisztikai analízis

Az adatokat az átlag \pm SEM (átlagok standard hibája) alapján hasonlítottuk össze t-, illetve χ^2 -próbával. Hogy statisztikailag pontosan meghatározzuk, mely tényezők játszanak szerepet, mint a kedvezőtlen kimenetel független tényezői, logisztikai regressziós analízist végeztünk SPSS 18.0 szoftver segítségével (SPSS, Chicago, IL).

Eredmények

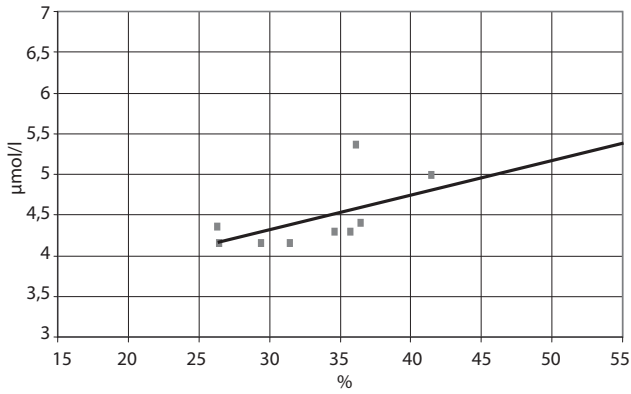
A vizsgálatunkba bevont, 100, akut cerebrovascularis eseményen (TIA vagy stroke) átesett beteg közül 58 férfi (átlagéletkor: 64 \pm 11 év), 42 nő volt (átlagéletkor: 63 \pm 10

2. táblázat | Clopidogrelreszponder és -rezisztens betegek paraméterei az első aggregometriás mérésnél (felvételt követő 7. nap)

	Clopidogrelreszponder (7. nap)	Clopidogrelnonreszponder (7. nap)
Betegek	n = 89	n = 11
Átlagéletkor (év)	64,13 \pm 10,92	63,74 \pm 10,17
ADP 5 $\mu\text{mol/l}$	36,15 \pm 9,17	77,74 \pm 5,73
ADP 10 $\mu\text{mol/l}$	48,65 \pm 8,67	82,27 \pm 8,47
Kollagén 2 mg/ml	58,22 \pm 10,45	62,21 \pm 10,42
Adrenalin 10 $\mu\text{mol/l}$	65,43 \pm 11,47	67,47 \pm 12,03
Dohányzás	16 (18%)	4 (41%)*
Hypertonia	57 (65%)	9 (82%)*
Dyslipidaemia	7 (8%)	2 (20%)*
Diabetes mellitus	24 (27%)	3 (27%)
Ischaemiás szívbetegség	20 (23%)	2 (18%)
PCI	8 (9%)	1 (9%)
CABG	8 (9%)	1 (9%)
TIA/stroke	100 %	100 %
Carotisstenosis	77 (87%)	9 (83%)
ACE-inhibitor	45 (51%)	6 (54%)
Béta-receptor-blokkoló	20 (22%)	2 (18%)
ARB	11 (12%)	1 (9%)
Statin	79 (89%)	10 (92%)
Vércukor (mmol/l)	4,71 \pm 2,1	5,79 \pm 2,85*
Koleszterin (mmol/l)	5,35 \pm 1,15	6,3 \pm 1,33*
LDL (mmol/l)	2,81 \pm 1,1	3,62 \pm 1,28*
HDL (mmol/l)	1,22 \pm 0,9	1,14 \pm 0,4
Triglicerid (mmol/l)	1,97 \pm 1,24	2,79 \pm 1,14**
hsCRP (mg/l)	2,09 \pm 1,15	12,89 \pm 3,67**
Ischaemiás esemény	0	0
Vérzéses esemény	0	0

A szignifikáns különbségek kiemelve, *p<0,05; **p<0,01

ACE = angiotenzinkonvertáló enzim; ADP = adenosin-difoszfát; ARB = angiotenzin-receptor-blokkoló; CABG = coronariaartéria-bypassgraft; hsCRP = ultraszenzitív C-reaktív protein; HDL = nagy denzitású lipoprotein; LDL = kis denzitású lipoprotein; PCI = percutan coronariaintervenció; TIA = tranzienis ischaemiás attack.



1. ábra | A thrombocytáaggregációs értékek változása 5 μmolos adenzin-difoszfát-reagens esetében az egyéves utánkövetség során a szérumkoleszterin-szint függvényében az átlagértékek összevételével

év). A betegek részletes adatait az 1. táblázat tartalmazza. Ex vivo laboratóriumi módszerrel mérve 11 betegnél (11%) tapasztaltuk, hogy a clopidogrelkezelés nem volt kellően hatékony hét nap elteltével (nonreszponderek: hat férfi és öt nő). A hipertónia (82 vs. 65%), dohányzás (41 vs. 18%) és dyslipidaemia (20 vs. 8%) ($p < 0,05$) gyakoribb volt a clopidogrelre nem megfelelően reagáló (rezisztens, nonreszponder) csoportban, továbbá szignifikáns különbség mutatkozott a vércukor- ($4,71 \pm 2,1$ vs. $5,79 \pm 2,85$ mmol/l), a koleszterin- ($5,35 \pm 1,15$ vs. $6,3 \pm 1,33$ mmol/l), az LDL- ($2,81 \pm 1,1$ vs. $3,62 \pm 1,28$ mmol/l), a triglicerid- ($1,97 \pm 1,24$ vs. $2,79 \pm 1,14$ mmol/l) és a hsCRP- ($2,09 \pm 1,15$ vs. $12,89 \pm 3,67$ mg/l) értékekkel ($p < 0,05$), mint ezt már korábban pub-

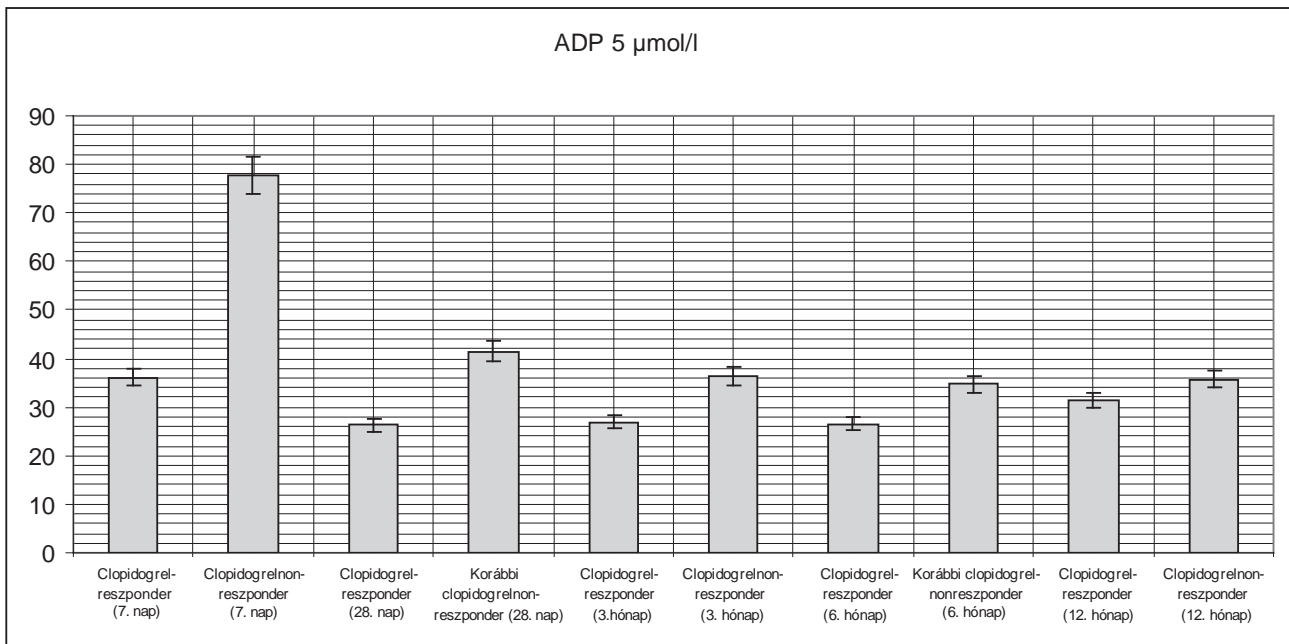
likáltuk [10] (2. táblázat). Szoros összefüggés mutatkozott a későbbiekben is a metabolikus paraméterek és a thrombocytáaggregációs értékek között (3., 4. táblázat, 1. ábra).

A 28. napi kontroll során a fenti paraméterek rendezése mellett (agresszív szekunder prevenció kezelés) a thrombocytáaggregációs értékek is csökkenő tendenciát mutattak, nonreszponziót metodikai definíciónk alapján itt már nem tudtunk kimutatni korábbi rövid távú utánkövetségünk során [10] (3. táblázat, 2. és 3. ábra). Erélyes szecunder prevenció kezelés mellett rezisztencia a későbbiekben sem lépett fel az egyéves vizsgálati periódus alatt.

Az egyéves utánkövetség során a kezdetben rezisztens betegek esetében magasabb volt a vascularis események aránya [4 kezdeti rezponder – 2 ischaemiás stroke, 1 perifériás érelzáródás, 1 myocardialis infarctus (4,5%) – vs. 2 kezdeti nonreszponder – 2 ischaemiás stroke (18,1%), $p < 0,01$], ugyanakkor a rezisztencia jelensége nem bizonyult a későbbi kedvezőtlen kimenetel független rizikófaktorának. Multivariációs analízis során a hipertónia (OR: 5,44, CI: 1,55–7,02), a dohányzás (OR: 2,77, CI: 2,33–9,44), az emelkedett LDL-szint (OR: 2,07, CI: 1,74–4,47) ($p < 0,05$) voltak a kedvezőtlen vascularis kimenetel független rizikófaktorai. Vérzéses szövődmény nem fordult elő (3. táblázat).

Megbeszélés

A thrombocytáaggregáció-gátló terápia rezisztenciája napjaink egyik igen vitatott témája. A témában megjelent metaanalízisek szoros összefüggést igazoltak a laborató-



2. ábra | A thrombocytáaggregációs értékek változása 5 μmolos adenzin-difoszfát-reagens esetében az egyéves utánkövetség során

3. táblázat | A clopidogrelkezelésre rezponder és rezisztens betegek paramétereinek összevetése az egyéves utánkövetés során

	Clopidogrelreszponder (7. nap), n = 89	Clopidogrelnonreszponder (7. nap), n = 11	Clopidogrelreszponder (28. nap), n = 89	Korábbi clopidogrelnonreszponder (28. nap), n = 11	Clopidogrelreszponder (3. hónap), n = 89	Clopidogrelnonreszponder (3. hónap), n = 11	Clopidogrelreszponder (6. hó nap), n = 89	Korábbi clopidogrelnonreszponder (6. hó nap), n = 11	Clopidogrelreszponder (12. hónap), n = 89	Clopidogrelnonreszponder (12. hónap), n = 11
ADP 5 $\mu\text{mol/l}$	36,15 \pm 9,17	77,74 \pm 5,73	26,35 \pm 11,65	41,47 \pm 12,03	29,46 \pm 9,77	36,47 \pm 9,1	26,47 \pm 11,05	34,67 \pm 9,11	31,46 \pm 6,78	35,77 \pm 9,11
ADP 10 $\mu\text{mol/l}$	48,65 \pm 8,67	82,27 \pm 8,47	32,62 \pm 7,23	47,43 \pm 11,47	36,62 \pm 7,03	49,13 \pm 7,89	32,11 \pm 7,83	49,43 \pm 10,11	36,62 \pm 3,03	44,44 \pm 7,89
Kollagén 2 mg/ml	58,22 \pm 10,45	62,21 \pm 10,42	52,22 \pm 8,44	53,21 \pm 7,69	60,11 \pm 8,45	65,21 \pm 5,99	63,11 \pm 7,15	67,21 \pm 5,16	62,11 \pm 7,51	62,21 \pm 5,06
Epinephrin 10 $\mu\text{mol/l}$	65,43 \pm 11,47	67,47 \pm 12,03	61,34 \pm 11,02	62,41 \pm 9,99	64,53 \pm 10,17	64,89 \pm 10,3	65,49 \pm 7,47	66,76 \pm 8,03	65,99 \pm 7,47	69,06 \pm 8,03
ACE-inhibitor	45 (51%)	6 (54%)	71 (80%)	8 (75%)	45 (51%)	6 (54%)	71 (80%)	8 (75%)	45 (51%)	6 (54%)
Béta-receptor-blokkoló	20 (22%)	2 (18%)	24 (27%)	4 (36%)	24 (27%)	4 (36%)	30(34%)	6 (54%)	30(34%)	6 (54%)
ARB	11 (12%)	1 (9%)	20 (22%)	3 (27%)	20 (22%)	3 (27%)	20 (22%)	3 (27%)	24 (27%)	3 (27%)
Statin	79 (89%)	10 (92%)	89 (100%)	11 (100%)	89 (100%)	11 (100%)	89 (100%)	11 (100%)	89 (100%)	11 (100%)
Vércukor (mmol/l)	4,71 \pm 2,1	5,79 \pm 2,85	4,71 \pm 1,88	5,22 \pm 2,05	4,71 \pm 1,66	5,02 \pm 1,85	4,71 \pm 1,66	5,22 \pm 2,05	4,66 \pm 1,58	5,22 \pm 2,35
Koleszterin (mmol/l)	5,35 \pm 1,15	6,3 \pm 1,33	4,35 \pm 0,89	4,99 \pm 1,13	4,15 \pm 0,89	4,39 \pm 1,13	4,15 \pm 0,66	4,29 \pm 1,13	4,15 \pm 0,66	4,29 \pm 1,13
LDL (mmol/l)	2,81 \pm 1,1	3,62 \pm 1,28	2,31 \pm 0,81	2,62 \pm 1,03	2,01 \pm 0,77	2,32 \pm 0,75	1,88 \pm 0,67	2,02 \pm 0,75	1,88 \pm 0,67	2,02 \pm 0,75
HDL (mmol/l)	1,22 \pm 0,9	1,14 \pm 0,4	1,20 \pm 0,9	1,16 \pm 0,33	1,22 \pm 0,9	1,18 \pm 0,33	1,16 \pm 0,33	1,22 \pm 0,9	1,20 \pm 0,9	1,16 \pm 0,33
Triglicerid (mmol/l)	1,97 \pm 1,24	2,79 \pm 1,14	1,57 \pm 1,04	1,79 \pm 1,14	1,36 \pm 1,04	1,59 \pm 1,14	1,36 \pm 1,04	1,59 \pm 1,14	1,36 \pm 1,04	1,39 \pm 1,14
hsCRP (mg/l)	2,09 \pm 1,15	12,89 \pm 3,67	1,89 \pm 0,65	2,99 \pm 1,07	1,89 \pm 0,65	2,99 \pm 1,07	2,19 \pm 0,65	2,69 \pm 1,07	1,69 \pm 0,78	2,19 \pm 1,37
Ischaemiás esemény	0	0	0	0	0	1	2	1	2	0
Vérzéses esemény	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

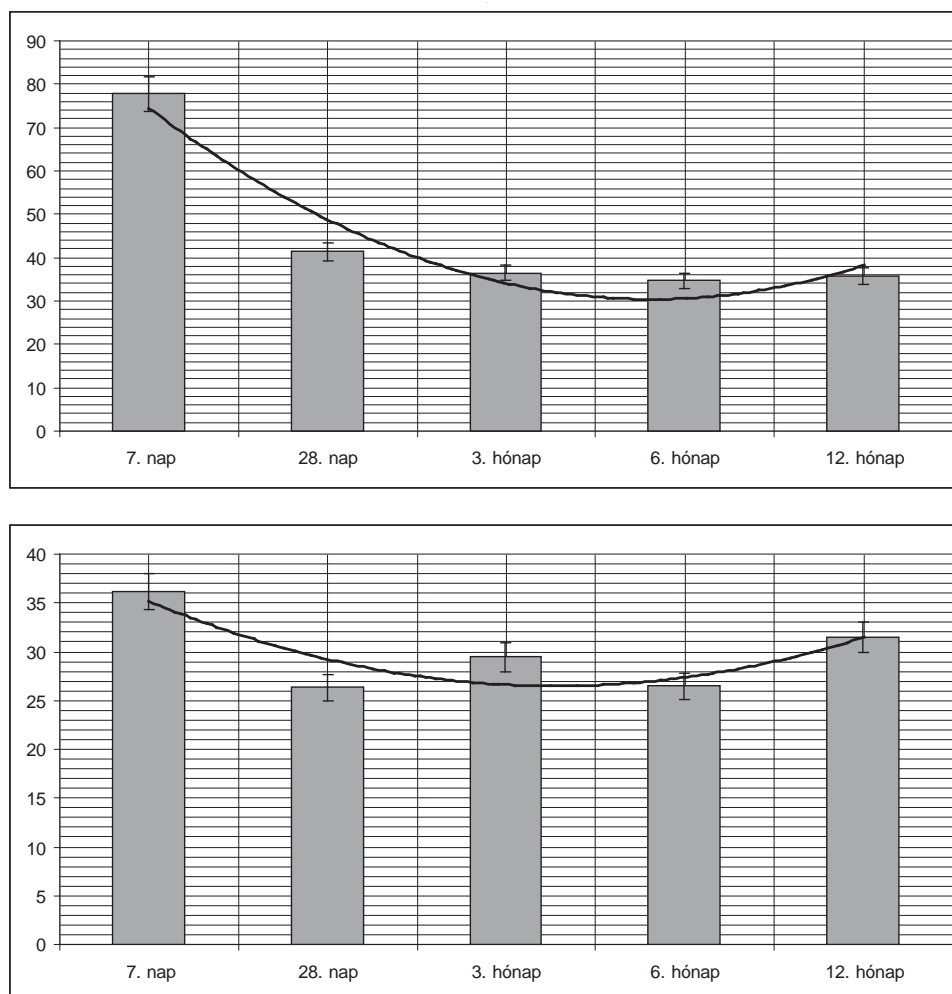
ACE = angiotenzinkonvertáló enzim; ADP = adenzin-difoszfát; ARB = angiotenzin-receptor-blokkoló; HDL = nagy denzitású lipoprotein; hsCRP = ultraszenzitív C-reaktív protein; LDL = kis denzitású lipoprotein.

riumi rezisztencia és a későbbi kedvezőtlen klinikai kimenetel között mind aszpirin-, mind clopidogrelszedő betegek esetében [5, 13]. Noha randomizált, kontrollált vizsgálatok nem állnak rendelkezésre, az aktuális klinikai ajánlásokba is bekerült a clopidogrelrezisztencia (érdekes módon az aszpirinrezisztencia nem), mint esetlegesen kezelendő/kezelhető tényező [4, 14].

Ugyanakkor maga a rezisztencia definíciója sem kellőképpen tisztázott, egységes, validált definíció nem létezik, csupán konszenzuson alapuló ajánlások vannak [4, 15]. Munkacsoportunk definíciója korábbi nemzetközi publikációinkon alapul [11, 12].

Mint a betegek felvételi paramétereiből látható, többségük az igen magas cardiovascularis kockázatú csoport-

ba tartozott, azonban nagyon komoly hiányosságok mutatkoztak preventív kezelésükben, amit mind szedett gyógyszereik (például az ACE-gátló és statinkezelés igen alacsony rátája), mind laboratóriumi paramétereik igazolnak. Szoros összefüggés mutatkozott a metabolikus paraméterek és az agonistára indukált thrombocytáaggregációs értékek között a vizsgálat időtartama alatt, kiemelve az erélyes preventív kezelés jelentőségét (különös tekintettel arra, hogy a paraméterek rendezésével a rezisztencia áttörhető), amelyet korábbi munkáink és más tanulmányok is igazolnak [4, 10, 16, 17]. Erélyes szekunder preventív kezelés mellett rezisztenciát nem detektáltunk, mindazonáltal bizonyos fluktuáció igazolható a különböző mérési időtartamok között. Az agonis-



3. ábra | A thrombocytáaggregációs értékek változása 5 µmolos adozin-difoszfát-reagens esetében az egyéves utánkövetés során kezdeti clopidogrelrezisztens (felső ábra) és kezdeti clopidogrelresponder (alsó ábra) betegeknél

tára adott thrombocytáaggregációs értékek egyébként sem egységesek minden ember esetében, normáloszlásnak megfelelően helyezkednek el clopidogrelkezelésben részesülő betegeknél és a kezelés időtartama alatt fluktuációt mutatnak más munkacsoportok eredményei alapján is [18].

4. táblázat | Vérzsír-, vércukor- és hsCRP-értékek korrelációja az agonistára bekövetkezett thrombocytáaggregációs értékekkel clopidogrelszedő betegeknél egyéves utánkövetés során

	ADP 5	ADP 10	Kollagén	Adrenalin
hsCRP	0,233*	0,279**	0,119*	0,113
Koleszterin	0,24*	0,237*	0,09	0,16
LDL	0,37**	0,28**	0,096	0,053
HDL	0,098	0,105	0,05	0,1
Triglicerid	0,06	0,09	0,121	0,113
Vércukor	0,04	0,11	0,011	0,08

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Mivel a rezisztencia definíciója sem tisztázott, a kezelése (illetőleg ennek jelentősége) sem megoldott. Prospektív vizsgálatok alapján, ellentétben a különböző metaanalízisek eredményeivel, a laboratóriumi hatékonyság és a későbbi klinikai kimenetel között szerény, klinikailag semmiképpen nem szignifikáns összefüggés mutatkozott [6]. Ezt támasztja alá a GRAVITAS vizsgálat eredménye is, amelyben a laboratóriumi effektivitás alapján történt dóziszemelésnek semmiféle kedvező hatása nem volt percutan coronariaintervención átesett clopidogrelrezisztens betegek esetében [7]. A közelmúltbeli konszenzusok is inkább emelkedett globális vascularis rizikót véleményeznek az aggregációgátló terápia mellett észlelhető emelkedett agonistaértékek (rezisztencia) hátterében, amely nem csupán egyetlen gyógyszer elégtelenségére vezethető vissza [19].

Tanulmányunk eredményei alapján a kezdeti rezisztens betegek esetében magasabb volt a későbbi ischaemiás események aránya, de multivariációs analízis során a „hagyományos” rizikófaktorok bizonyultak a kedvezőtlen kimenetel független tényezőinek. Ez lényegében

megegyezik a fent említett GRAVITAS vizsgálat alcsoportelemzésének eredményével, amely során a kezdeti emelkedett thrombocytáaggregációs értékek esetében magasabb volt a későbbi ischaemiás események aránya [20]. Vagyis clopidogrelszedés mellett tapasztalható rezisztencia esetében érdemes a betegek teljes szekunder prevenciók kezelését átgondolni, metabolikus paramétereiket az ajánlásokban megadott értékekre rendezni.

Következtetések

Elmondható, hogy a thrombocytáaggregáció-gátló terápia rutinszerű mérésének klinikai hasznára utaló adat jelenleg nincs, multicentrikus vizsgálatok eredményei ennek szükségességét, értékelhetőségét igen kétségessé teszik. Mindenképpen érélyes, az aktuális ajánlásoknak megfelelő szekunder prevenciók kezelésre van szükség a laborparaméterek és a tenzió szoros monitorozása mellett.

Anyagi támogatás: A vizsgálatot a Pécsi Tudományegyetem (PTE ÁOK KA-34039-16/2009) és a Harc a Női Szívékért Alapítvány támogatta.

Szerzői munkamegosztás: A szerzők egyenlő arányban vettek részt a vizsgálat kidolgozásában, a betegadatgyűjtésben, az adatfeldolgozásban és a kézirat megírásában. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A vizsgálat a „Clopidogrel és acetilszalícilsav thrombocytáaggregáció-gátló hatásának in vitro összehasonlítása akut ischaemiás stroke-ot elszenvedett betegekben” vizsgálat alvizsgálata, amelyet a helyi etikai bizottság engedélyezett, és a vizsgálat megfelelő, GCP-irányelvekkel egyező dokumentációja megtörtént.

Irodalom

- [1] *Antithrombotic Trialists' Collaboration:* Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke by antiplatelet therapy in high-risk patients. *BMJ*, 2002, 324(7329), 71–86.
- [2] *Kroll, M. H., Sullivan, R.:* Mechanisms of platelet activation. In: Loscalzo, J., Schafer, A. I. (eds.): *Thrombosis and hemorrhage*. William & Wilkins, Baltimore, 1998.
- [3] *European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee:* Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc. Dis.*, 2008, 25(5), 457–507.
- [4] *Feher, G., Feher, A., Pusch, G., et al.:* Clinical importance of aspirin and clopidogrel resistance. *World J. Cardiol.*, 2010, 2(7), 171–186.
- [5] *Sofi, F., Marcucci, R., Gori, A. M., et al.:* Clopidogrel non-responsiveness and risk of cardiovascular morbidity. An updated meta-analysis. *Thromb. Haemost.*, 2010, 103(4), 841–848.
- [6] *Breet, N. J., van Werkum, J. W., Bouman, H. J., et al.:* Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA*, 2010, 303(8), 754–762.
- [7] *Price, M. J., Berger, P. B., Teirstein, P. S., et al.:* Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*, 2011, 305(11), 1097–1105.
- [8] *Feher, A., Pusch, G., Harang, G., et al.:* Generic statins in cardiovascular medicine. *J. Bioequiv. Availab.*, 2011, S2.
- [9] *Kesselheim, A. S., Misono, A. S., Lee, J. L., et al.:* Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2008, 300(21), 2514–2526.
- [10] *Szapáry, L., Fehér, G.:* Examination of the efficacy of clopidogrel-hydrogen-sulphate in patients with cerebrovascular disease. [A clopidogrel-hidrogén-szulfát hatékonyságának vizsgálata cerebrovascularis betegek esetében.] *Lege Artis Med.*, 2011, 21(10), 649–653. [Hungarian]
- [11] *Papp, E., Havasi, V., Bene, J., et al.:* Does glycoprotein IIIa gene (Pl(A)) polymorphism influence clopidogrel resistance?: a study in older patients. *Drugs Aging*, 2007, 24(4), 345–350.
- [12] *Feher, G., Koltai, K., Alkonyi, B., et al.:* Clopidogrel resistance: role of body mass and concomitant medications. *Int. J. Cardiol.*, 2007, 120(2), 188–192.
- [13] *Sofi, F., Marcucci, R., Gori, A. M., et al.:* Residual platelet reactivity on aspirin therapy and recurrent cardiovascular events – a meta-analysis. *Int. J. Cardiol.*, 2008, 128(2), 166–171.
- [14] *Smith, S. C. Jr., Feldman, T. E., Hirshfeld, J. W. Jr., et al.:* ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Int. J. Cardiol.*, 2006, 47(1), e1–e121.
- [15] *Pusch, G., Feher, G., Kotai, K., et al.:* Aspirin resistance: focus on clinical endpoints. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2008, 52(6), 475–484.
- [16] *Feher, A., Pusch, G., Harang, G., et al.:* Aspirin resistance in cerebrovascular patients. *Int. J. Cardiol.*, 2011, 152(1), 111–112.
- [17] *Tirnaksiz, E., Pamukcu, B., Oflaz, H., et al.:* Effect of high dose statin therapy on platelet function; statins reduce aspirin-resistant platelet aggregation in patients with coronary heart disease. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2009, 27(1), 24–28.
- [18] *Serebruany, V. L., Steinhubl, S. R., Berger, P. B., et al.:* Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, 45, 246–251.
- [19] *Bonello, L., Tantry, U. S., Marcucci, R., et al.:* Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010, 56(12), 919–933.
- [20] *Price, M. J., Angiolillo, D. J., Teirstein, P. S., et al.:* Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y12 assay. Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. *Circulation*, 2011, 124(10), 1132–1137.

(Fehér Gergely dr.,
Szigetvár, Szent István ltp. 7., 7900
e-mail: fehergergely@yahoo.com.au)