

A trombocita aggregáció gátló kezelés monitorozásának
klinikai relevanciái perkután koronária intervención
átesett betegek körében

Ph. D. Tézis

írta: Dr. Aradi Dániel

Témavezető:
Dr. Komócsi András PhD

Programvezető:
Prof. Dr. Róth Erzsébet PhD

Pécsi Tudományegyetem
Klinikai Központ, Orvostudományi Kar
Szívgyógyászati Klinika
Intervencionális Kardiológia Osztály

2009

Bevezetés

A perkután koronária intervenció (PCI) elterjedése áttörést jelentett az iszkémiás szívbetegség eredményes kezelésében. Andreas Grüntzig 1977-es úttörő kísérletét követően több mint 10000 szívbetegét kezelünk eredményesen évente ezzel a technikával Magyarországon. A minimál invazív technológia számos előnyét kihasználva jelentős technológiai és farmakológiai fejlődésnek lehettünk szemtanúi az elmúlt évtizedben, melyek tovább növelték a PCI hozzáférhetőségét és eredményességét. Ennek révén a korábban egyeduralkodóan alkalmazott ballonkatéteres tágítást fokozatosan a stent implantáció váltotta fel, mely csökkentette mind az akut (disszekció, akut érokklúzió) mind a krónikus szövődmények megjelenését. (1,2) Bár a stent alkalmazása jelentősen javította a PCI sikerarányát, a beavatkozásnak jelenleg is vannak lényeges rövid, és hosszú-távú korlátai. A stent implantáció sikertelenségének fő okai a stent trombózis (ST) és az instent resztenózis (ISR), melyek a tágított szakasz ismételt beszűkülését vagy elzáródását okozhatják.

Stent trombózis

A stent trombózis egy akutan bekövetkező, gyors és többnyire teljes stent-elzáródáshoz vezető folyamat, mely gyakran magas mortalitású szívinfarktusként jelenik meg. A *de novo* atero-trombózishoz hasonlóan a ST is főként aktivált és aggregált trombocitákat tartalmaz, melyet az aktiválódó koagulációs kaszkád fibrin-szállai stabilizálnak. Jelenlegi felfogásunk szerint a ST multi-faktoriális hátterű, melyben a beavatkozás körülményei (alulméretezett, rossz pozícióban lévő stentek, hosszú stentelt szakasz, széli disszekció), a beteg klinikai paraméterei (alacsony szisztolés bálkamra funkció, akut koronária szindróma, csökkent vesefunkció, cukorbetegség) és hemorreológiai tényezők (trombocita aggregáció gátló kezelés korai felfüggesztése, aszpirin/clopidogrel rezisztencia) egyaránt szerepet játszanak. (4) A korábban alkalmazott aszpirin monoterápia, illetve az aszpirin mellett alkalmazott antikoaguláns kezeléshez képest a kombinált trombocita aggregáció gátló kezelés bevezetése jelentősen csökkentette a ST előfordulását. (5-8) Így a trombocita aktiváció és aggregáció megfelelő gátlása kulcsszerepet játszik a recidív trombótikus események kivédésében. Bár a ST előfordulása relatíve alacsony, a pontos incidencia jelentősen eltért egyes klinikai vizsgálatok és regiszterek között; melynek egyik fő oka a heterogén, néha önkényesen kialakított ST definíciók használata volt. A nomenklatúra egységesítése érdekében az Academic Research Consortium (ARC) egységesített definíciókat alkotott, melyben a ST valószínűsége és az azt alátámasztó bizonyíték minősége alapján klasszifikáltak. A Glasgow-klasszifikációként is ismert kritérium-rendszer három fő ST kategóriát határozott meg (ARC I: biztos; ARC II: valószínű; ARC III: lehetséges). A ST ugyancsak felosztható a stent okklúzió PCI-hez képesti megjelenése alapján (akut-szubakut-késői-igen késői). Az ARC kritériumok alapján meghatározott biztos ST egy éves valószínűsége körülbelül 0,5-1,5% közötti, a biztos/valószínű ST aránya 2-4% körüli. (9,10)

Instent restenosis

Az instent restenosis egy krónikus folyamat, mely fokozatosan és progresszíven beszűkíti a stentelt szakasz átmérőjét. A ST-hoz hasonlóan az ISR is multi-faktoriális eredetű, melyben a beavatkozás körülményei (alulméretezett, rossz pozícióban lévő stent, hosszú stentelt szakasz, kis stent átmérő) és a beteg klinikai tulajdonságai (diabétesz, akut koronária szindróma, gyulladós betegségek) egyaránt szerepet játszanak. A normális endotelizációs folyamathoz képest ISR során a stent körüli érszakasz simaizom- és endotelsejtjei túlzott burjánzást mutatnak, mely egy heges, tömött neointimális réteg képződéséhez vezet a stenten belül. (13,14) Az esetek döntő többségében a restenosis a stent implantációt követő első évben jelentkezik, visszatérő stabil angina pectoris klinikai képében. Az esetek 2-3%-ban azonban a folyamat miokardiális infarktushoz vezet a kritikus szűkület vagy elzáródás miatt. (15) Újabban a fokozott trombocita aktiváció szerepét is felvetik a folyamat létrejöttében, hangsúlyozva, hogy az aktivált trombociták a fehérvérsejt toborzó hatásuk és az általuk szekretált növekedési faktorok (PDGF) révén jelentősen fokozhatják a neointimális szövet burjánzását. (13) Az utóbbi években a gyógyszerkibocsátó stentek (DES) megjelenése áttörést hozott az ISR kezelésében, mivel a korábbi csupasz fémstentekkel (BMS) észlelt 20-40%-os restenosis-arányt 10% alá csökkentették. (9, 10) Ugyanakkor a stentek felületéről eluált citosztatikus/citotoxicus vegyületek nem csak a restenosis kialakulását gátolják, de a normális endotelizációs folyamatot is jelentősen lelassítják. Emiatt a DES beültetés után a stent trombózis veszélye hosszabb ideig fennállhat, ami kiemelt fontosságot ad a megfelelő hosszúságú és hatékonyságú trombocita aggregáció gátló kezelésnek. Megjegyzendő továbbá, hogy az első generációs DES-ek a célér revaszkularizáció (TLR) szükségességének drámai csökkentése mellett a kemény klinikai végpontokban (halál, miokardiális infarktus) nem mutattak előnyt a BMS-hez képest. A magas ár egy további fontos tényező, mely hozzáférhetőségüket limitálja. Fentiek miatt a DES-penetrancia átlagosan 20-25% körüli Magyarországon, ami miatt az ISR egy jelenleg is releváns problémát jelent PCI után.

Egyének közötti különbségek a trombocita aggregáció gátló kezelés hatékonyságában

Ex vivo/ in vitro mérési módszerek eredménye alapján az aspirin kezelés ellenére a betegek egy csoportjában a kezeletlen egyénnel azonos trombocita aggregációs értékek mérhetők. Ezt a laboratóriumi módszerekkel elválasztható populációt aspirin-rezisztensként vagy aspirin non-rezponderként kezdte emlegetni a nemzetközi szakirodalom. (40) A klinikai oldalról nézve az is ismert tény, hogy az aspirinnel kezelt betegek egy része a kezelés ellenére ismételt trombótikus eseményt szenved el, melyet terápiás kudarcként jellemezhetünk. Bár az aspirin rezisztencia és a klinikai kezelés kudarca egymással össze nem keverendő – az első egy laboratóriumi módszerrel igazolt jelleg, míg utóbbi egy klinikai diagnózis – az aspirin rezisztensnek talált betegek magasabb kardiovaszkuláris rizikóját több tanulmány is igazolta. (41, 42) Ugyanakkor a mérőmódszerek heterogenitása és a definíciók önkényessége folytán az aspirin rezisztensnek mondott betegek aránya 5 és 65% között változott a közlések szerint; egy meta-analízis eredménye alapján ez átlagosan 28%-ra tehető. (43) Ezek az eredmények jól jelzik, hogy az aspirin-hatékonyságot mérő módszerek között jelentős különbségek vannak, és a nem specifikus tesztek értéke kétséges. (40, 44)

PCI után az aszpirin mellett a clopidogrel alkalmazása jelentősen csökkentette a fő kardiovaszkuláris események kialakulását az aszpirin monoterápiához vagy az aszpirin plusz antikoaguláns kombinációhoz képest. (5-8) Ugyanakkor a kombinált trombocita aggregáció gátló (TAG) kezelés mellett is a betegek egy részében visszatérő trombótikus események jelentkeznek. Emiatt jelentős számú vizsgálat indult annak tisztázására, hogy az aszpirinhez hasonlóan a clopidogrel esetében is észlelhető-e non-reszponzió, rezisztencia. Az első laboratóriumi eredmények a várakozásokat igazolva a clopidogrel esetében is jelentős egyének közötti különbségeket mutattak a hatékonyság tekintetében, emiatt az aszpirinhez hasonlóan a 'clopidogrel-rezisztencia' kifejezés széles körben elterjedt. (45-47) A laboratóriumi jelenségek mögött obszervációs klinikai vizsgálatok sora igazolta, hogy a clopidogrel-rezisztens vagy non-reszponder fenotípus esetében PCI után magasabb trombótikus esemény-rizikóval kell számolni. (48-55) Az klinikai útmutatók szerint a clopidogrel hatékonyságának laboratóriumi mérése azonban csak olyan esetekben megfontolandó, ahol a stent trombózis rizikója valószínűleg fatális kimenetellel járna; ekkor az 50% alatti gátlás észlelése esetén a clopidogrel fenntartó adagja napi 150 mg-ra emelhető. (18) Ennek fő oka az, hogy jelenleg sem az aszpirin, sem a clopidogrel esetében nem rendelkezünk olyan gyors, automatizált, olcsó mérőmódszerrel, melynél a mérési folyamat standardizált, és az aszpirin- vagy clopidogrel-rezisztencia meghatározása pedig prospektív klinikai vizsgálatok eredményén alapul.

Célkitűzések

A vizsgálataink fő célkitűzései az alábbiak szerint foglalhatók össze:

- Az aszpirin és thienopyridine (clopidogrel és ticlopidine) kezelés hatékonyságának meghatározása különböző laboratóriumi módszerekkel PCI-n átesett betegek körében; továbbá a mérőmódszerek összevetése az egyezés tekintetében
- A TAG kezelésben laboratóriumi módszerekkel észlelt egyének közötti különbségek klinikai relevanciájának meghatározása PCI után
- A II-es típusú diabétesz hatásának elemzése az aszpirin és clopidogrel-kezelés laboratóriumi hatékonyságára
- Clopidogrel nonreszponder betegeknél olyan alternatív terápiai stratégiák hatékonyságának elemzése, melyel az észlelt non-reszponzió áttörhető
- Az ST-elevációval járó akut koronária szindróma ellátása során a behatolási hely (radiális vs. femorális) prognosztikai szerepének vizsgálata kettős vagy hármas TAG kezelést kapó, magas vérzési rizikójú betegeknél

Módszerek

Optikai aggregometria

Trombocita aggregációs méréseinkhez a CARAT TX4 négycsatornás optikai aggregométert alkalmaztuk (Carat Diagnosztika, Budapest, Magyarország). A mérőmódszer egy infravörös fényrel átvilágított közeg optikai denzitását méri. Minél nagyobb a közeg optikai sűrűsége, annál kevesebb fény jut a szenzorra. A mérés során a trombocita-mentes plazma (PPP) szolgál a 100%-os fényáteresztő-képesség beállításához, míg a trombocita-dús plazmával (PRP) a mérés kezdetén a 0%-os szintet kalibráljuk. Ezt követően a specifikus trombocita-agonista (ADP, adrenalin, kollagén) hozzáadásával a PRP-ben meginduló aggregációt a közeg optikai denzitásának csökkenése jelzi, melyet a szenzor dinamikusan érzékel és a módszer egy görbe formájában ábrázol. A thienopyridinek hatékonyságának jellemzésére az 5 vagy 10 μM -os ADP, az aszpirin hatás mérésére a 10 μM -os adrenalin-t és a 2 $\mu\text{g/ml}$ -es kollagént használjuk. A mérési eredmények jellemzésére a maximális aggregációs érték (Aggmax), a 6 perces aggregációs érték (Agglate), a disaggregáció (disAgg) és a görbe alatti terület (AUC) használható.

A módszer olcsó, széles körben elterjedt és elfogadott, alkalmas a különböző agonisták által kiváltott aggregáció szelektív vizsgálatára. Ugyanakkor időigényes, a minta előkészítésére képzett személyzetet igénylő, nem teljes vérből dolgozó, nem standardizált módszer, melynél a szakirodalomban megjelent mérési eredmények nehezen összevethetők és a definíciók nehezen általánosíthatók.

Vazodilatátor stimulált foszfoprotein (VASP) foszforiláció mérése

A P2Y12 ADP-receptort specifikus gátló gyógyszerek (clopidogrel, ticlopidin, prasugrel, ticagrelor) hatékonyságának szelektív jellemzésére kidolgozott flow citometriás módszer. A trombociták felszínén lévő P2Y12-es ADP-receptor komplex egy gátló g-protein (Gi) rendszerhez kapcsolódik, melynek aktivációja során az adenil cikláz enzim gátlása révén csökken az intracelluláris cAMP szint. A cAMP szint csökkenése a protein foszfatázokat aktiválva a VASP nevű szekunder messzendező fehérje defoszforilációját indukálja. Ezzel szemben az ADP receptor blokkoltsága esetén a cAMP szint magas, a VASP foszforilált állapotban van jelen. A trombocitában mérhető foszforilált és defoszforilált VASP aránya (VASP-PRI) tehát jól jellemzi az ADP-receptor aktiváltsági fokát, azaz a gátló szer hatékonyságának szelektív jellemzője. A módszer előnye tehát a P2Y12-receptor specificitás, jó reprodukálhatóság, pontosság. Mivel azonban egy flow citométeres mérésről van szó, rutin klinikai használata nem lehetséges, igen költséges és speciális jártasságú személyzetet igényel.

A trombocita aktiváció humorális plazma markerei

Vizsgálatunkban meghatároztuk olyan trombocita aktivációs markerek plazma szintjét is, melyek a trombocita aktiváció során szekretálódnak a vérbe. A szolubilis P-szelektin (sPselectin), a szolubilis CD40 ligand (CD40L) és a szolubilis vaszkuláris adhéziós molekula

(sVCAM-1) plazma szintjét fluorescens gyöngyhez kötve, FACScalibur flow citométer segítségével mértük (Multiplex Fluorescent Bead Immunoassay, Bender Medsystems GmbH, Vienna, Austria).

Vizsgálati eredmények

1. P2Y12 receptor gátlás specifikus jellemzése optikai aggregometria segítségével: összevetés a vazodilatátor stimulált foszfoprotein foszforilációval

Háttér

A trombociták felszínén két specifikus ADP-receptor expresszált: a P2Y1-receptor aktivációja indítja el a trombocita alakváltozást és a kezdeti, de átmeneti aggregációt; míg a végleges, irreverzibilis aggregátum létrejöttéhez a P2Y12 receptor szükséges. Az optikai aggregometriás (OAG) mérések során használt ADP mind a P2Y1, mind a P2Y12 receptort aktiválja, így az eredményekben nem csak a gyógyszer által gátolt P2Y12, de az P2Y1 receptor aktivitása is tükröződik. (20) Emiatt az OAG nem P2Y12-receptor specifikus. Mivel az Y1 receptor hatása csak átmeneti, szerepe lehet abban, hogy a mérés során diszaggregáció következhet be, és 5-6 perccel az ADP beadása után már egy alacsonyabb, az irreverzibilis hatású P2Y12-receptor aktivitását jobban tükröző aggregációs szint észlelhető. Ez a jelenség főként alacsony (< 5 μ M) ADP koncentráció használata esetén kifejezett. Fentiek miatt egyes laboratóriumok a maximális aggregáció (Aggmax) helyett az 5-6 perces késői aggregációs értéket (Agglate) használják a clopidogrel-hatás specifikusabb jellemzésére. (50) Ezek a laboratóriumok közötti különbségek is hozzájárulnak az OAG rossz standardizációjához, az eredmények szerteágazó értékeléséhez.

Célkitűzés

Vizsgálatunkban az optikai aggregometria (OAG) különböző mérési paramétereit vetettük össze a P2Y12 receptor specifikus VASP foszforilációval. Célunk az volt, hogy megvizsgáljuk, vajon a késői aggregáció valóban jobban jelzi-e a P2Y12 receptor gátlás mértékét a többi aggregációs paraméterhez képest.

Módszerek

Prospektív vizsgálatunkba 89 clopidogrel kezelésben nem részesülő, stabil angina pectoris miatt PCI-n átesett beteget vontunk be. Kizáró kritériumot jelentett az akut koronária szindróma, korábbi tienopyridine vagy antikoaguláns terápia, aszpirin vagy clopidogrel intolerancia, friss vérzéses stroke, ismert véralvadási zavar és az alacsony trombocita-szám (<100 G/l). Minden beteg a koronarográfia után, a PCI előtt 600 mg clopidogrel telítődózt kapott, 300 mg aszpirin kíséretében. Fenntartó kezelésként 75 mg clopidogrel és 100 mg aszpirin járt minden betegnek. 12-18 órával a telítő adag beadása után, majd 25 nappal a PCI-t követően a betegektől 20 ml vért vettünk OAG és VASP mérésre. OAG esetében a clopidogrel kezelés hatékonyságát 5 μ M-os ADP-vel, az aszpirinét 10 μ M-os adrenalinnal határoztuk meg. A VASP foszforiláció alapján számolt trombocita reaktivitási indexet

(VASP-PRI) az OAG során kapott maximális aggregációval (Aggmax), a 6 perces késői aggregációval (Agglate), a disaggregációval (disAgg) és a görbe alatti terület nagyságával (AUC) vetettük össze.

Eredmények

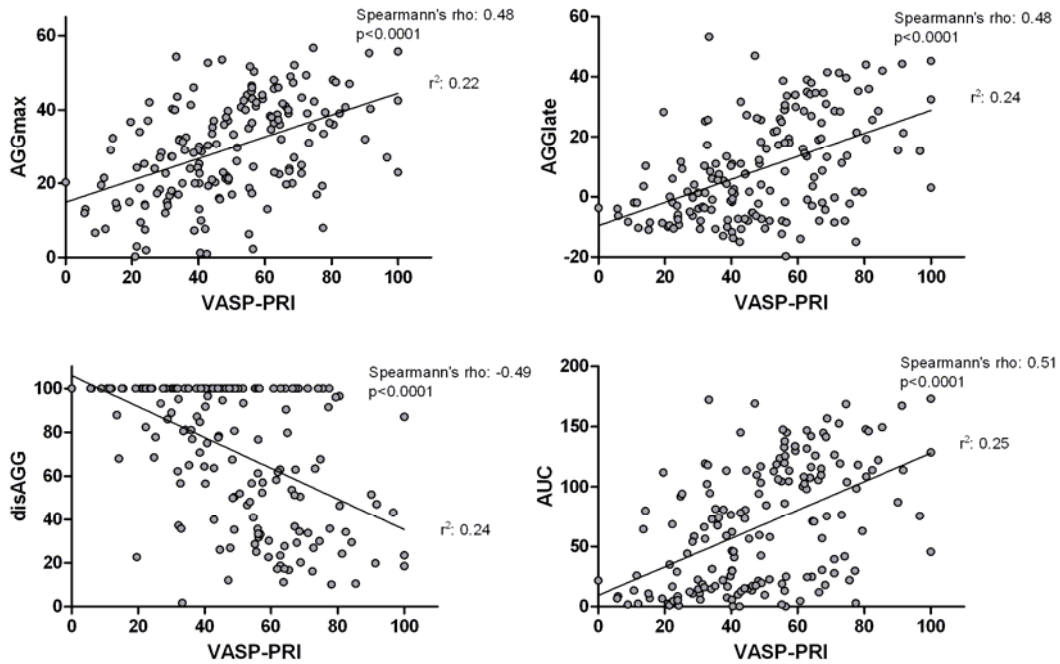
89 beteg VASP és OAG mérését 19 ± 2 órával a telítő adag beadása után végeztük el, majd a 89-ből 80 beteg esetében történt 25 ± 2 nappal a PCI után fenntartó fázisú meghatározás is. Így összességében 169 mérés eredményét elemeztük.

A 600 mg-os telítő adag beadása után minden trombocita-funkciós paraméterben jelentős egyének közötti különbség mutatkozott (Aggmax: $28,8 \pm 14,0$; Agglate: $9,4 \pm 17,5$; disAGG: $72,0 \pm 33,3$; AUC: $66,8 \pm 52,2$; VASP-PRI: $49,9 \pm 22,1$), mely a fenntartó fázisban is jellemző maradt (Aggmax: $30,0 \pm 12,6$; Agglate: $9,2 \pm 16,2$; disAGG: $71,4 \pm 30,3$; AUC: $68,6 \pm 49,5$; VASP-PRI: $48,1 \pm 20,6$). A mérések alapján erős korrelációt észleltünk Aggmax és Agglate között ($p < 0,001$; Spearman's ρ : 0,91). Az OAG paraméterek VASP-PRI-vel történő összevetése alapján közepes erősségű, szignifikáns kapcsolatot regisztráltunk, melyben az AUC mutatta a legmagasabb korrelációs együtthatót. (1. ábra) Az aszpirin kezelés hatékonyságát jelző adrenalin-stimulált aggregációs értékek nem mutattak összefüggést VASP-PRI-vel ($p = 0,75$). Bár az egyváltozós lineáris regressziós analízisek szerint minden aggregációs paraméter szignifikáns összefüggésben volt VASP-PRI-vel, a többváltozós modell szerint AUC volt a VASP-PRI független prediktora.

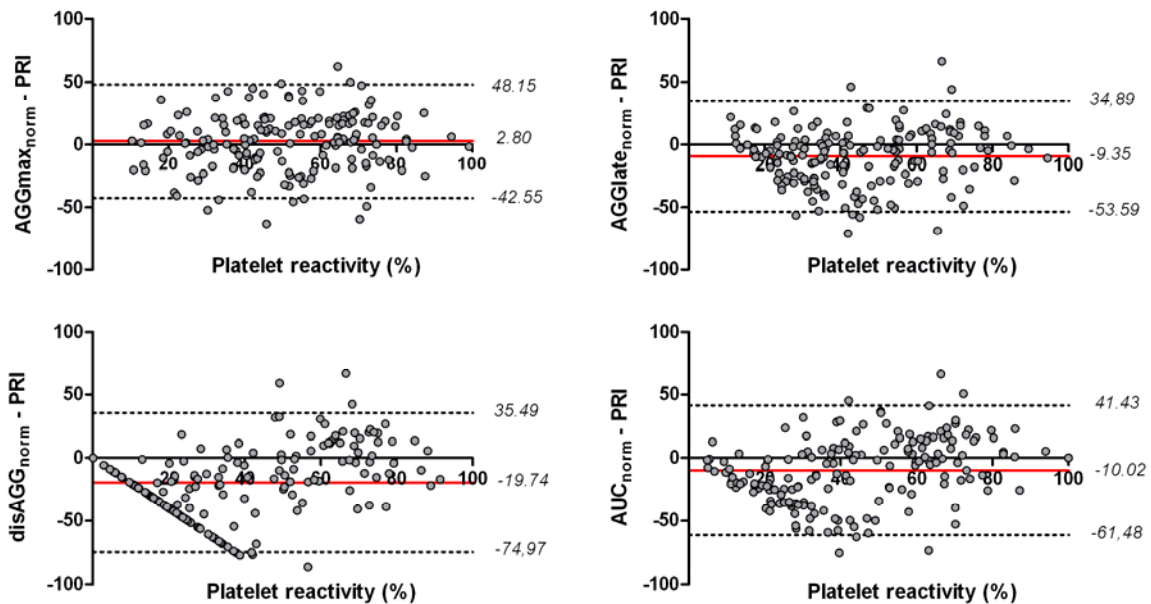
Annak vizsgálatára, hogy a közepes erősségű korreláció mellett milyen mértékű egyéneken belüli különbségek észlelhetők a VASP és OAG mérések között, Bland-Altman analízist használtunk. (2. ábra) Az eredmények alapján az Agglate, disAgg és AUC szisztematikusan alábecsli a VASP-által meghatározott trombocita-reaktivitást; továbbá a két módszer által mért értékek között jelentős egyéneken belüli különbségek lehetnek a betegek jelentős százalékában.

Egyezés a magas trombocita-reaktivitás definiálásában

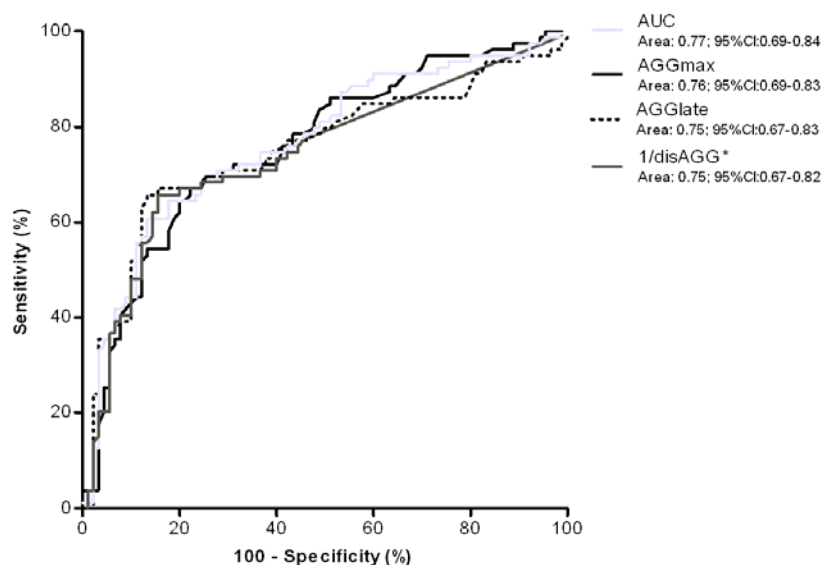
Az aggregációs paraméterek prediktív értékét a VASP-által meghatározott magas trombocita-reaktivitás (HPR) tekintetében ROC analízissel elemeztük. Korábbi vizsgálatok eredménye alapján a HPR definíciója 50% feletti VASP-PRI volt. (58) A statisztika szerint a különböző aggregációs paraméterek prediktív értéke gyakorlatilag azonos volt, bár a görbe alatti területtel jelzett prediktív érték AUC esetében volt a legmagasabb. (3. ábra)



1. ábra: Az optikai aggregációs értékek korrelációs összevetése VASP-PRI-vel. AGGmax: maximális aggregáció; AGGlate: 6-perces késői aggregáció; disAGG: disaggregáció; AUC: görbe alatti terület.



2. ábra: Bland–Altman diagramok a VASP és optikai aggregometria által meghatározott trombo-cita-reaktivitás egyéne-n belüli különbségeinek jellemzésére. A szürke vonal az átlagos különbséget jellemzi, míg a szaggatott vonalak a 95%-os konfidencia-intervallumot mutatják. Mivel a Bland-Altman analízishez szükséges, hogy a kiválasztott paraméterek azonos skálán mérjenek, ezért az aggregációs paraméterek a VASP skálájára (0-100%) lettek normalizálva.



3. ábra: ROC-analízis a VASP-által definiált magas trombocita-reaktivitás (HPR; VASP-PRI \geq 50%) jelzéséről. A prediktív értéket minden egyes aggregációs paraméter esetében a görbe alatti terület (Area) jelzi a 95%-os konfidencia-intervallummal (95%CI). Mivel a disaggregáció inverz korrelációban van a VASP-PRI-vel, ezért a reciprokát vettük a többi paraméterrel való könnyebb összehasonlíthatóság érdekében.

Következtetések

Az eredményeink megerősítik, hogy az összes vizsgált optikai aggregációs paraméter szignifikáns, közepes erősségű kapcsolatban áll a P2Y12-specifikus VASP foszforilációval. Az elemzések szerint a különböző paraméterek hasonlóak mind a P2Y12-receptor gátlás mértékének megítélésében, mind a magas trombocita-reaktivitás jellemzésében. Eredményeink szerint elvetendő az a feltételezés, mely a késői aggregáció szerepét hangsúlyozza a pontosabb P2Y12-receptor gátlás jellemzésére. A késői aggregáció helyett a különböző elemzések egybehangzó eredménye és a többváltozós regressziós modell értékelése szerint is a görbe alatti terület (AUC) jelzi legmegfelelőbben a P2Y12 receptor gátlás mértékét. Amellett, hogy a VASP és OAG között szignifikáns, közepes erősségű korreláció mutatkozott, a Bland-Altman diagramok jól jelezték, hogy a két módszer között jelentős különbségek is lehetnek. Ezek miatt a VASP validálja az optikai aggregometriát a P2Y12-receptor gátlás jellemzésére, de a különbségek miatt két módszer egymást nem helyettesítheti.

2. A thienopyridine kezelés hatékonysága befolyásolja az eseménymentes túlélést stent implantációt követően

Háttér

A jelenlegi ajánlások nyomán a trombocita aggregáció gátló gyógyszereket PCI után fix dózisban adagoljuk a betegek közötti jelentős klinikai különbségek és a gyógyszerekre adott elérő válasz ellenére. (20, 45) A laboratóriumi módszerekkel jelzett jelentős egyének közötti különbségek alapján ez azt eredményezi, hogy számos betegnél nem alakul ki a kívánt, és kellően hatékony trombocita aggregáció gátló hatás; magas trombocita-reaktivitásuk rögzül a PCI után.

Célkitűzés

Vizsgálatunkban azt kívántuk elemezni, hogy a laboratóriumi módszerrel meghatározott aszpirin és thienopyridine kezelési hatékonyság összefügg-e a klinikai kimenetellel PCI-n átesett betegek körében. Megvizsgáltuk azt is, hogy hol lehet az optimális laboratóriumi határ a magasabb klinikai rizikó jelzésére.

Módszerek

Beteganyag

Prospektív vizsgálatunkba 2003 májusa és 2005 januárja között thienopyridine-t nem szedő, nem miokardiális infarktus miatt koronária intervención átesett 134 beteget vontunk be, akiket 10 hónapig követtünk. Beválasztási kritériumként szerepelt a stabil/instabil angina pectoris, de novo koronária lézió, 18 évnél idősebb kor. Kizáró kritériumot jelentett az akut miokardiális infarctus, korábbi thienopyridine vagy antikoaguláns terápia, instent resztenózis, aszpirin vagy thienopyridine intolerancia, friss vérzéses stroke, ismert véralvadási zavar és az alacsony trombocita-szám (<100 G/l). Minden beteg a koronarográfia után, a PCI előtt 300 mg clopidogrel vagy 500 mg ticlopidin telítődózt kapott, 300 mg aszpirin kíséretében. Fenntartó kezelésként 75 mg clopidogrel vagy 2x250 mg ticlopidine és 100 mg aszpirin járt minden betegnek.

A vizsgálat összetett, primer végpontját a halál vagy miokardiális infarktus vagy revaszkularizáció bekövetkezése jelentette.

Trombocita-funkciós mérések

30±5 nappal a PCI után a betegektől 10 ml Na-citráttal antikoagulált vért vettünk optikai aggregometriás (OAG) mérésre. A thienopyridine kezelés hatékonyságát 5 és 10 µM-os ADP-vel, az aszpirinét 10 µM-os adrenalinnal és 2 µg/ml koncentrációjú kollagén reagenssel határoztuk meg. A betegek egy kisebb részénél 5 ml vért vettünk szolubilis trombocita-funkciós faktorok (sP-szelektin, sCD40L, sVCAM-1) flow citometriás mérésére.

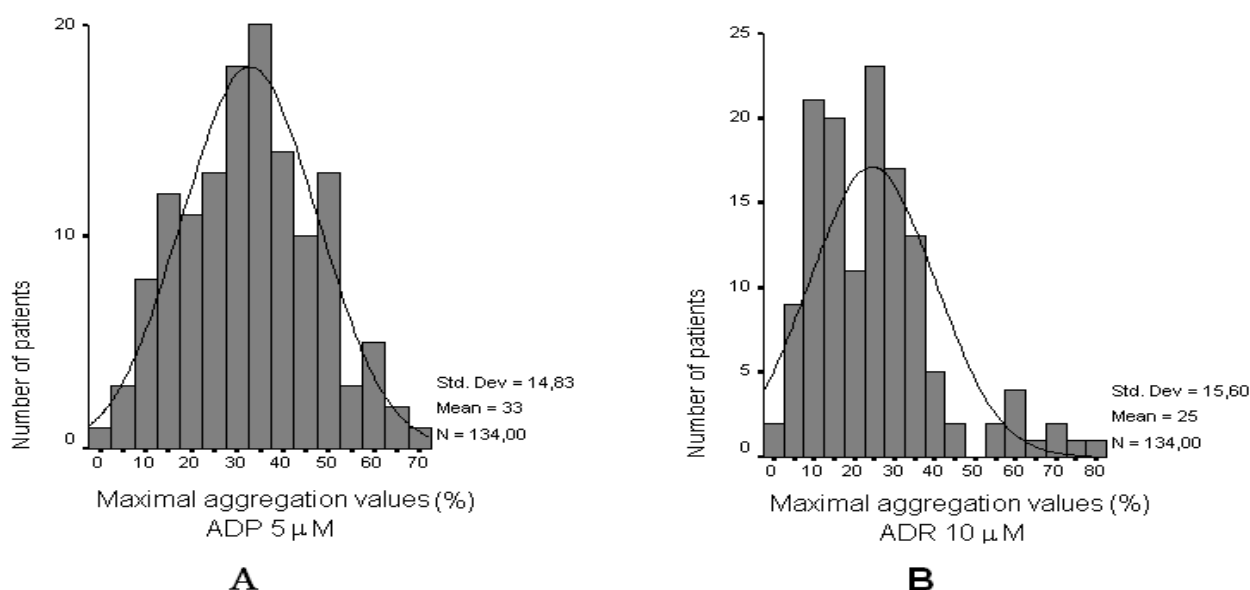
Eredmények

2003 májusa és 2005 januárja között 134 beteget választottunk be vizsgálatunkba. A 10 hónapos tervezett követési idő során 33 betegnél következett be a primer kompozit végpont. (1. táblázat) Az adverz események átlagosan 151 ± 111 nappal a PCI után jelentkeztek, 2 végpontot észleltünk az intervenciót követő 30 napon belül. Utóbbi két esetben szubakut stent trombózis következett be a 7. és 13. napon. Haláleseteket nem rögzítettünk, 3 miokardiális infarktust észleltünk, melyek közül kettőnél primer PCI, egy esetben konzervatív kezelés történt. A követési időszakban összesen 33 revaszkularizáció történt; 10 CABG és 23 ismételt PCI. A kontroll angiográfiák alapján 27 esetben alakult ki szignifikáns instent resztenózis a korábban stentelt szakaszban.

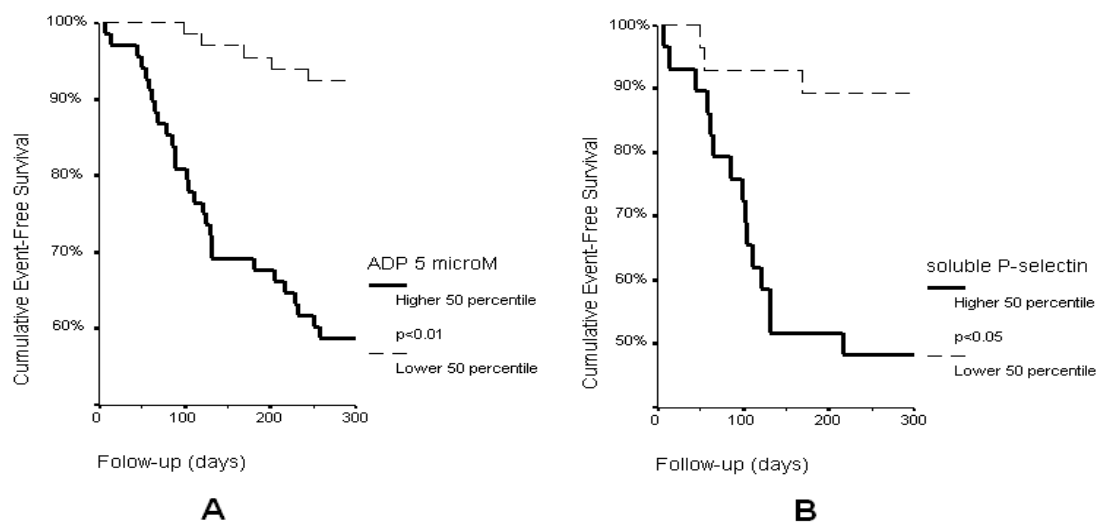
Az optikai aggregometriás mérések eredménye alapján igen jelentős egyének közötti eltérések voltak mind a thienopyridine, mind az aszpirin-hatékonyság vonatkozásában. Míg a thienopyridine esetében ez egy harang-görbére jellemző normál eloszlást jelentett, addig az aszpirinnél egy külön csoport formálódott a magasabb adrenalin-aggregációs értékeknek megfelelően (4. ábra)

Fő kardiovaszkuláris események a 10 hónapos követési idő alatt a 134 beteg esetében	
Halál	0 (0%)
Miokardiális infarktus	3 (2,2%)
Revaszkularizáció	33 (24,6%)
Revaszkularizáció PCI-vel	23 (17,1%)
Revaszkularizáció CABG-vel	10 (7,5%)
Halál, Miokardiális infarctus vagy revaszkularizáció (1 ^o végpont)	33 (24,6%)
Instent resztenózis	27 (20,1%)
Stent trombózis	2 (1,5%)
<i>De novo</i> lézió ellátása	5 (3,7%)

A Cox-regressziós analízis szerint az ADP-stimulált maximális aggregációs értékek szignifikáns kapcsolatban álltak a primer végponttal ($p < 0,01$ az 5 és 10 μM -os ADP esetén), amely a hatékonyabb aggregáció gátlás mellett jobb eseménymentes túlélést jelez. Ezt demonstrálta a Kaplan-Meier diagram is, ahol a betegek magasabb ADP-reaktivitású felének szignifikánsan rosszabb túlélése látszik (5/A ábra) Amikor a betegeket az ADP-reaktivitás szerint kvartilisekbe osztottuk, a két magasabb és két alacsonyabb kvartilis között, a medián értéknek megfelelően volt jelentős klinikai különbség. Így a betegek 50%-át kitevő magasabb ADP-reaktivitású csoport 6,84-szeres relatív rizikóval bírt az alacsony reaktivitásúakhoz képest (HR: 6,84; 95% CI: 2,64-17,72; $p < 0,001$). A globális trombocita-aktivációs markernek tekintett szolubilis P-szelektin plazmaszintje ugyancsak összefüggött az eseménymentes túléléssel, ahol a magasabb plazmaszint szignifikánsan rosszabb kimenetellel társult. (5/B ábra) Az aszpirin kezelés hatékonyságát jelző adrenalin és kollagén indukálta maximális aggregációs értékek, valamint a sCD40L és sVCAM-1 plazmaszintje nem mutatott összefüggést a kimenetellel.



4. ábra: Az optikai aggregometriával meghatározott maximális aggregációs értékek megoszlása ADP és adrenalin stimuláció esetén. Az ADP-indukált aggregáció (A panel) a thienopyridine kezelés, az adrenalin-indukált aggregáció (B panel) az aszpirin kezelés hatékonyságát tükrözi.



5. ábra: Kaplan-Meier diagram az eseménymentes túlélés összevetésére az ADP-reaktivitás (A panel) és a szolubilis P-szelektin plazmaszintje (B panel) alapján kettéosztott betegcsoportokban. Mindkét esetben a magasabb 50 percentilis rosszabb túlélését mutatják az ábrák.

Következtetések

Vizsgálatunk fő felismerése, hogy a thienopyridine kezelés hatékonyságát jelző ADP-stimulált maximális aggregációs értékek szignifikáns összefüggésben állnak a PCI utáni klinikai kimenetellel. Mivel a két magasabb ADP-reaktivitású kvartilis klinikai rizikója jelentősen magasabb volt a két alacsonyabb kvartilisú csoporthoz képest, a medián érték jól szeparálta a betegcsoportot a kardiovaszkuláris rizikó tekintetében. Ezek szerint a

thienopyridine kezelés utáni ADP-reaktivitást mérve nem csak egy minoritás, de akár a betegek 50%-a is magasabb veszélyben lehet az iszkémiás szövődmények tekintetében. Ezt a P-szelektin plazmaszintjének mérése az aggregometriától függetlenül megerősítette. Ugyanakkor a vizsgálatunkban nem találtunk összefüggést az aszpirin kezelés hatékonyságát jelző paraméterek és a klinikai események között.

Megemlítendő, hogy a primer kompozit végpontot dominálónan nem a trombótikus események, hanem főként a célér-elégtelenséget okozó instent resztenózis (ISR) alkotta. Ezek alapján az eredményeink felvetik a thienopyridine kezelés utáni trombocita-reaktivitás és ISR közötti összefüggés lehetőségét.

3. A kettes típusú diabétesz hatása a kombinált trombocita aggregáció kezelés hatékonyságára koronária stent implantáció után

Háttér

A kombinált aspirin és clopidogrel kezelés alapvető fontosságú a PCI-t követő eseménymentes túlélés biztosításához. (18, 19) Ugyanakkor számos vizsgálat igazolta, hogy a két trombocita aggregáció gátló szer hatékonysága jelentős egyének közötti különbségeket mutat, mely különbség összefügg a klinikai eseményekkel. Jelen ismereteink szerint számos tényező befolyásolja a kialakuló aggregáció gátló hatékonyságot: klinikai tényezők (pl.: akut koronária szindróma), a máj metabolikus enzimrendszerének genetikai polimorfizmusai (pl.: clopidogrel esetében a CYP2C19 SNP) és a beteg-compliance. (60)

Célkitűzés

Vizsgálatunkban a kettes típusú diabétesz hatását vizsgáltuk a clopidogrel és aszpirin kezelés után mért trombocita-reaktivitás tekintetében.

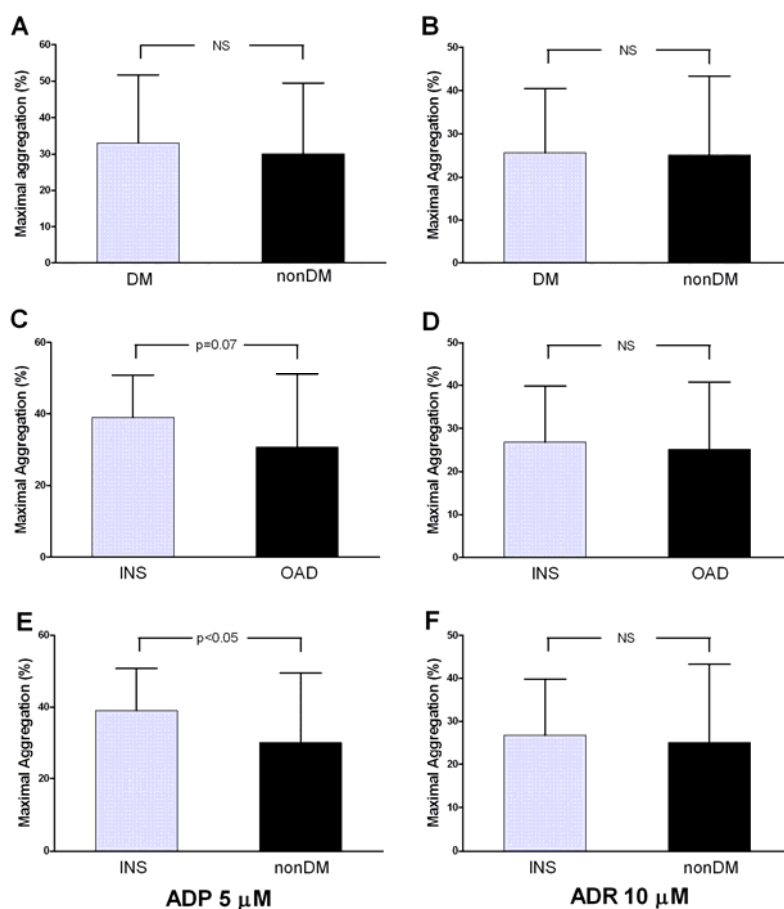
Módszer

Az optikai aggregometriás adatbázisunkból retrospektív kereséssel azonosítottunk kettes típusú diabétesz miatt kezelt, PCI-n átesett betegeket és kontrollként egy kor, nem, rizikóprofil, stent típus és TAG kezelési séma alapján illesztett csoportot. A diabéteszes csoporton belül megkülönböztettünk inzulinnal kezelt (INS) és oralis anti-diabetikummal (OAD) kezelt betegeket. Az inzulinnal és OAD-al egyaránt kezelt betegeket az INS csoportba soroltuk.

Minden betegnél több mint hat órával a telítő adag (600 mg clopidogrel és 300 mg aspirin) beadását követően történt az ADP és adrenalin stimulált maximális aggregációs értékek (Aggmax) meghatározása optikai aggregométer segítségével. Az 5 és 10 μM -os ADP-stimulációval a clopidogrel kezelés hatékonyságát, a 10 μM -os adrenalin és 2 $\mu\text{g/ml}$ -os kollagén indukcióval az aspirin kezelés effektivitását jellemeztük. A vizsgálat elsődleges végpontja az Aggmax értékek különbsége volt az INS és OAD csoport között.

Eredmények

A célzott keresés révén 79, kettes típusú diabétesz miatt kezelt és 81 illesztett kontroll beteg aggregációs eredményeit vetettük össze. A két csoport között a feljebb említett klinikai és anamnesztikus tényezőkben nem volt különbség. A 79 cukorbeteg közül 56 (71%) volt OAD-al kezelt, és 23-an (29%) inzulinra szorultak. Az optikai aggregometriás mérések alapján a diabéteszes és nem cukorbeteg csoportok között nem találtunk szignifikáns különbséget az ADP-stimulált Aggmax értékek tekintetében. (6. ábra; A) A cukorbetegek között az OAD és INS csoportot összehasonlítva az inzulinnal kezelt betegek ADP-reaktivitása magasabbnak adódott, de ez a különbség még nem érte el a szignifikáns szintet. (6. ábra; C) Ugyanakkor a nem cukorbeteg egyének és inzulinnal kezelt diabéteszesek között már szignifikáns különbség mutatkozott a clopidogrel kezelés hatékonyságát jelző Aggmax értékekben. (6. ábra; E) A korábbi vizsgálatunkban használt definíciót alapul véve (Aggmax > 33%) az inzullinnal kezelt cukorbetegeknek 2,46-szoros relatív rizikójuk volt a magas trombocita-reaktivitás tekintetében. Az adrenalin és kollagén-indukált Aggmax értékek nem különböztek egyik csoport tekintetében sem. (6. ábra, B, D, F) Kiemelendő, hogy a éhomi vércukorszint nem korrelált az Aggmax értékekkel (Spearman's $\rho=0,13$; $p=0,32$).



6. ábra: Összehasonlítás a cukorbeteg (DM) és nem diabéteszes (non-DM) egyének trombocita-reaktivitásában. Az ADP-indukált maximális aggregációs értékek a clopidogrel, az adrenalin-stimulált értékek az aszpirin hatását jellemzik. INS: inzulinnal kezelt DM; OAD: gyógyszeres antidiabetikus terápia

Következtetések

Vizsgálatunkban igazoltuk, hogy az inzulinnal kezelt, kombinált TAG kezelést kapó cukorbeteg magasabb ADP-reaktivitással bírnak a nem diabéteszes betegekhez képest. A cukorbetegség fennállása azonban önmagában nem jelentett szignifikáns rizikót a magasabb ADP-reaktivitásra nézve. Az aszpirin kezelés hatékonyságát jelző adrenalin és kollagénstimulációs mérések nem mutattak különbséget a diabétesz megléte vagy hiánya esetén. Mivel a trombociták saját inzulin receptorral bírnak, az inzulinnak fiziológias hatásai vannak a trombocita-funkciót tekintve. Az inzulin receptor az inhibitoros g-protein komplexet ($G_{i\alpha}$) gátolja, mely révén az adenil cikláz a gátlás alól felszabadulva cAMP-szint növelését okozza. A magas cAMP-szint a trombocitát nyugvó állapotba hozva az ADP-receptor felől érkező aktivációs szignál ellen hat. Ferreira és mtsai. bebizonyították, hogy a cukorbetegéknél kialakult inzulin-rezisztencia során az inzulin-függő trombocita aktiváció gátlás is sérül. (62) Ez jól magyarázza, hogy az inzulin-dependens betegekénél fokozott ADP-stimulált aggregációt észleltünk.

4. Az alacsony trombocita diszaggregáció jól jelzi a 150 mg clopidogrelre adott elégtelen választ magas trombocita-reaktivitással bíró betegeknél

Háttér

A fix dózisú clopidogrel kezelésre adott egyéni válasz jelentősen eltérő a betegek között. Egyre növekvő számú vizsgálati adat támasztja alá, hogy a magas ADP-reaktivitás összefügg a trombótikus szövődményekkel PCI után. Korábbi vizsgálatunkban a 33% feletti ADP-reaktivitás esetén 6,84-szeres relatív rizikót igazoltunk a fő kardiovaszkuláris eseményekkel kapcsolatban PCI után. (59) A fokozott klinikai rizikó miatt a magas trombocita-reaktivitással bíró betegek között számos TAG stratégiát próbáltak ki az ADP-receptor gátlás hatékonyságának fokozására. (64-69) A clopidogrel fenntartó adagjának duplázása egy ígéretes lehetőség, melyet az amerikai útmutató is bizonyos esetekben megfontolandónak ítél. (18) Ugyanakkor a 150 mg clopidogrel hatását vizsgáló tanulmányokból kiderül, hogy a betegeknek csak egy bizonyos része reagál a magasabb dózissra, és a dózis duplázása az egyének közötti különbségeket nem csökkenti.

Célkitűzés

Vizsgálatunk fő célja a 150 mg-os clopidogrel fenntartó dózis aggregáció gátló hatékonyságának elemzése volt magas trombocita-reaktivitású (HPPR) betegek körében. Másrészt olyan tényezőket kerestünk, melyek előre jelezhetik a clopidogrel-re adott aggregációs válasz mértékét.

Módszerek

Beteganyag

Jelen vizsgálatban három betegcsoport optikai aggregációs értékeit vetettük össze: 85 beteg estében, a 600 mg-os telítődózis után észlelt HPPR után 75 mg clopidogrel fenntartó kezelést alkalmaztunk (HPPR + 75 mg csoport), 85 beteg estén igazolt HPPR után 150 mg clopidogrelt adtunk egy hónapig (HPPR + 150 mg csoport), míg 117 beteg a 600 mg-os telítődózis után észlelt normál trombocita-reaktivitás után standard 75 mg clopidogrelt szedett (no HPPR). A HPPR+75 mg-os csoport adatait retrospektív módon gyűjtöttük, míg a másik két betegcsoportot prospektív klinikai körülmények között vontuk be a vizsgálatba. Kizáró kritériumot jelentett a korábbi thienopyridine vagy antikoaguláns kezelés, a glikoprotein IIb/IIIa blokkolók használata, az aszpirin/clopidogrel intolerancia, friss vérzéses stroke, alacsony trombocita-szám (<100 G/l).

Eredmények

Trombocita-funkció összevetése

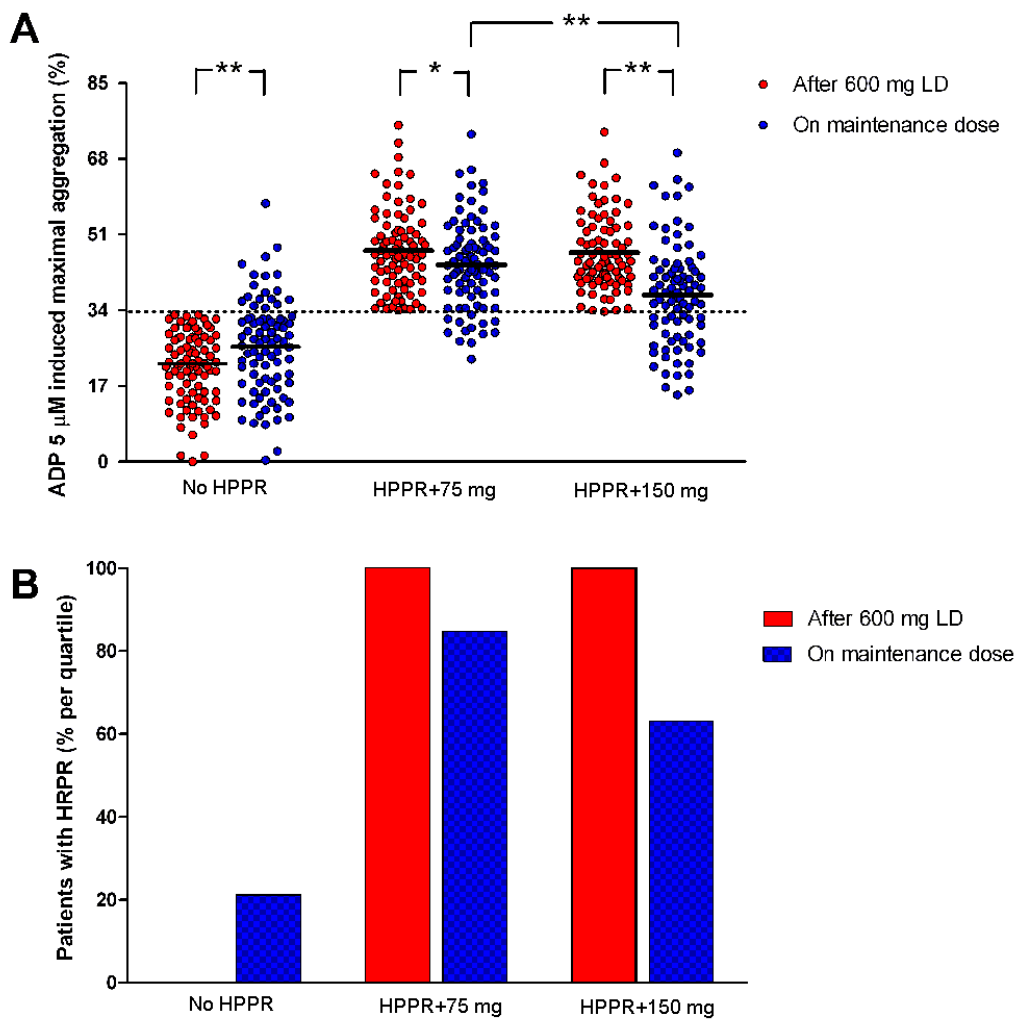
A vizsgálati populáció összesen 287 betegből állt. 85 beteg igazolt HPPR után 75 mg clopidogrelt, másik 85 fő 150 mg fenntartó dózisú clopidogrelt kapott, míg 117 normál trombocita-reaktivitású egyén standard 75 mg-os clopidogrel terápiában részesült a koronária intervenció után.

Kiinduláskor, a 600 mg-os telítődózis után nem volt különbség a két HPPR csoport ADP-reaktivitásában, ugyanakkor a 150 mg-os fenntartó adag szignifikánsan fokozta az ADP-receptor gátlás hatékonyságát a fenntartó fázisú mérésnél. Ezzel párhuzamosan a HPPR betegek aránya szignifikánsan csökkent a 150 mg hatására. Ugyanakkor, a duplázott fenntartó adag sem volt elégséges ahhoz, hogy a normális trombocita-reaktivitású betegek aggregációs szintjét elérjék. (7. ábra)

A 150 mg-os dózistra adott választ meghatározó tényezők

A megemelt fenntartó adagra adott választ befolyásoló tényezőket először lineáris regressziós modellben elemeztük, melyben a fő klinikai jellegzetességek és a gyógyszeres kezelés mellett a kiindulási aggregációs paraméterek szerepeltek. A többváltozós lineáris regresszió alapján a 150 mg után észlelt Aggmax értékek független prediktorai az akut koronária szindróma és az alacsony diszaggregáció voltak. Ahhoz, hogy megerősítsük ezeket a statisztikai eredményeket, logisztikus regressziót végeztünk, melyben a függő változó a fenntartó fázis után észlelt HPPR volt. A kiegyensúlyozás nélküli modellben az akut koronária szindróma (ACS) és a diszaggregáció (disAgg) voltak a HPPR független prediktorai (disAgg 1%-os növekedésenként: OR: 0,95; 95% CI: 0,92-0,98; P=0,002; és ACS: OR: 5,82; 95% CI: 1,94-17,47; P=0,002). Az egyváltozós modellben 0,1 alatti p értékkel bíró tényezőkkel (bétablokkoló, CYP3A4-metabolizált statin, és kiindulási Aggmax) történt kiegyensúlyozás után a többváltozós modellben a diszaggregáció és az ACS jósló ereje a tovább erősödött (diszaggregáció: OR: 0.96; 95% CI: 0.93-0.99, p=0.009 és ACS: OR: 4.83; 95% CI: 1.54-

15.09, $p=0.008$). Mivel a diszaggregáció folyamatos változó, a HPPR előre jelzéséhez optimális határt ROC analízissel vizsgáltuk. A modell szerint az optimális határvonal a 16,5%-os diszaggregáció volt, mely 94% szenzitivitással és 43%-os specificitással. Ezt a határvonalat figyelembe véve az alacsony diszaggregáció (<16,5%) volt a 150 mg clopidogrel-re adott elégtelen válasz legerősebb prediktora (OR: 12,49; 95% CI: 2,52-62,00; $p=0,002$).



7. ábra: A trombocita aggregáció gátló kezelés hatékonyságának összevetése normál trombocita-reaktivitású egyéneknél (no HPPR), magas reaktivitású betegekben 75 mg clopidogrel után (HPPR + 75 mg) és magas trombocita-reaktivitású betegekben 150 mg fenntartó adag után (HPPR + 150 mg). Az A panel az ADP-indukált maximális aggregációs értékek összevetését mutatja, ahol a pöttyök egyéni mérési eredményeket jelképeznek minden csoport átlagával. A szaggatott vonal a HPPR definíció szerinti határát mutatja. (*: $p<0.01$; **: $p<0.001$; LD: telítő adag). A B panel a HPPR betegek relatív arányát mutatja a különböző csoportokon belül.

Következtetések

A vizsgálatunk eredményei megerősítik, hogy magas trombocita-reaktivitással bíró egyéneknél a standard 75 mg helyett 150 mg clopidogrel adása fokozza az aggregáció gátlás hatékonyságát és csökkenti a HPPR arányát. Ugyanakkor a magasabb fenntartó dózissal sem érhető el az eredetileg alacsony reaktivitású betegek aggregációs szintje. Fontos kihangsúlyozni, hogy a 150 mg-os fenntartó adag nem csökkenti az egyének közötti variabilitás mértékét, azaz igen eltérő a betegek válasza a duplázott adagra. Ennek nyomán csupán a betegek kevesebb, mint 40%-ánál sikerült az alacsony reaktivitású tartomány elérése. Az elégtelen clopidogrel-választ előre jelző paraméterek közül a többváltozós modell az akut koronária szindrómát és az alacsony diszaggregációt emelte ki. Ezek alapján azoknál az ACS miatt kezelt betegeknél, akiknél a 600 mg-os fenntartó adag után magas trombocita-reaktivitást észlelünk alacsony diszaggregációval, nem jó választás a fenntartó clopidogrel-dózis duplázása. Ezen betegeknél a jóval hatékonyabb, bevezetés alatt álló ADP-receptor gátló szerek a hozhatnak érdemi javulást (prasugrel, ticagrelor).

5. Radiális vagy femorális artériás behatolásból végzett perkután koronária intervenció akut miokardiális infarktusbán. Átfogó irodalmi áttekintés és meta-analízis

Háttér

Kiemeneij és Laarman úttörő munkásságát követően mára a radiális artérián keresztüli koronária angioplasztika (TRPCI) széles körben elterjedt és elfogadottá vált. (71) A radiális behatolás fő előnyeit az egyszerű és gyors vérzéscessillapítás, a fekvés szükségtelensége miatti korai és gyors mobilizáció, a jobb beteg-komfort és korai hazabocsátás jelentik. Mindezek a tényezők költséghatékonyá teszik a beavatkozást és jobb életminőséget biztosítanak a betegek számára. (74, 75) Bár a radiális behatolás technikailag nagyobb kihívást jelenthet, bizonyítottan alkalmas az akut koronária szindróma perkután ellátására. (76-82) A TRPCI mellett a korábbi vizsgálatok adatai szerint gyakorlatilag kiküszöbölhetők a behatolási kapu vérzéses szövődményei, mely főként a magas vérzési rizikójú, agresszív antikoaguláns és trombocita aggregáció gátló kezelést kapó betegek körében szembetűnő. Mivel a PCI utáni vérzéses szövődmények prognosztikai szerepe a legutóbbi vizsgálatok szerint egyenértékű az iszkémiás eseményekkel, a radiális behatolás ideális választás lehet egy olyan magas vérzési rizikójú csoportban, mint az akut miokardiális infarktus (AMI). (83-86) A logikus érvek

ellenére a radiális behatolás jelenleg sem az első választandó behatolási hely a katéteres laboratóriumok jelentős részében; az amerikai kontinensen például 20% alatti penetranciájú. A hátrányoktól tartók a magasabb kontrasztanyag-felhasználást, a hosszabb sugáridőt, a hosszabb procedurális időt és a gyakoribb beavatkozási kudarcot emlegetik, kiemelve, hogy az AMI ellátásában az időfaktor szerepe elsőrendű. A jelenlegi adatok a behatolási kapu vérzéses szövődményeinek csökkentésén felül mortalitásbeli különbséget a két alternatíva között nem demonstráltak.

Célkitűzés

Célunk szisztematikus irodalmi áttekintést követően egy meta-analízis létrehozása volt, melyben a TRPCI és a femoralis behatolásból végzett intervenció (TFPCI) eredményességét és biztonságosságát vetettük össze ST-eleváció miatt primer PCI-re került betegcsoportokban.

Módszer

A vizsgálathoz 1993 januárja és 2005 augusztusa között publikált, releváns cikkeket kerestünk kulcsszavak segítségével a MEDLINE, SCOPUS, Web of Science és CENTRAL adatbázisokban, kongresszusi riportokban, és a témába vágó összefoglaló közlemények publikációs listájában. A kiválasztott közleményeknek egy összehasonlító elemzést kellett tartalmazniuk a TFPCI és TRPCI tekintetében, AMI miatt ellátott betegek körében. A meta-analízishez a közleményekben megjelent, kiegyensúlyozott relatív rizikókat (adjusted OR) összesítettük véletlenszerű hatást modellezve (random effect modelling), generic-inverz variancia súlyozással (generic-inverse variance weighting).

Eredmények

A 213 keresési találatból 12 releváns cikket választottunk ki a kritériumoknak megfelelően a végső analízishez. Ebből 5 randomizált vizsgálat 516 betegről, míg hét regiszter vagy egycentrumos obszervációs vizsgálat 2808 betegről demonstrált összehasonlító elemzést. (76, 82, 91-100)

Az eredmények szerint a TRPCI 70%-al csökkentette a beavatkozás körüli fő vérzéses szövődményeket (OR: 0,30; 95%CI: 0,16-0,55; P=0.0001). Ezzel párhuzamosan a fő kardiovaszkuláris szövődmények (halál, miokardiális infarctus és agyvérzés) aránya 44%-os relatív rizikócsökkenést mutatott (OR: 0,56; 95%CI: 0,39-0,79; P=0.01). Mindezek mellett az analízis szignifikáns rizikó-csökkenést mutatott a halálozást tekintetében is (OR: 0,54; 95%CI: 0,33-0,86; P=0.01). Nem találtunk különbséget a teljes procedurális vagy a

reperfúziós idő tekintetében; egyedül a fluoroszkópiás idő volt magasabb TRPCI esetén. A behatolási kapuk átváltása alacsonyabb volt TFPCI esetén, de a teljes kórházi ellátás rövidebb volt radiális behatolás választásakor.

Következtések

Jelen meta-analízis egyértelmű rizikócsökkentést igazolt TRPCI esetén egy magas rizikójú, AMI miatt kezelt betegcsoportban mind a vérzéses, mind az iszkémiás szövődmények tekintetében. A meta-analízis fő újdonsága a TRPCI mellett észlelt szignifikáns mortalitás csökkenés, mely a korábbi vizsgálatok kis mérete és esetszáma miatt nem volt egyértelmű. Mindezeket az előnyöket nem csökkentette a procedurális vagy reperfúziós idő megnyúlása; egyedül a sugáridő volt magasabb TRPCI esetén. Ezek alapján a TRPCI maximalizálhatja azokat az előnyöket és ellensúlyozhatja azokat a hátrányokat, melyeket egy magas rizikójú, AMI miatt kezelt betegcsoportban adott agresszív trombocita aggregáció gátló és antikoaguláns terápia jelent.

Új felismerések

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

- Az aggregometriás méréseink eredményei megerősítették, hogy a fix dózisú aspirin és clopidogrel kezelés hatására a betegek között igen jelentős különbségek észlelhetők az aggregáció gátló kezelés hatékonyságában. Míg az aspirin esetében a trombocita-reaktivitás eloszlása kétpúpú, bimodális jellegű, addig a clopidogrel esetében ez egy normál eloszlásra jellemző harang-görbét mutat. Ezek nyomán a feltételezett 'aspirin rezisztens' betegek elkülöníthetők a laboratóriumi mérés során, míg clopidogrel esetében a non-reszponderek határának kijelölése önkényes. Emiatt a clopidogrel esetén helyesebb a határt megjelölve magas trombocita-reaktivitásról nem pedig clopidogrel-rezisztenciáról szólni; annál is inkább, mert az aggregáció gátló hatás mértéke utóbbi esetében dózis-függő.
- A P2Y₁₂-receptor gátlás specifikus meghatározására szolgáló vazodilatátor stimulált foszfoprotein (VASP) foszforiláció szignifikáns korrelációban van az optikai aggregometria mérési paramétereivel (Aggmax, Agglate, disAgg, AUC), mely validálja az utóbbit az ADP-receptor gátlás hatékonyságának monitorozására. Ugyanakkor a két módszer között észlelt különbségek alapján a két metódus nem felcserélhető, egyes betegeknél jelentős különbségek lehetnek közöttük. Az két módszer összevetése elveti azt a hipotézist, hogy a késői aggregáció (Agglate) a legmegfelelőbb paraméter a specifikus P2Y₁₂-receptor gátlás monitorozására; a vizsgált paraméterek között nincs jelentős különbség.

- A clopidogrel kezelés mellett észlelhető magas ADP-reaktivitás (Aggmax > 33%) szignifikáns kapcsolatban áll a PCI utáni iszkémiás szövődményekkel.
- A clopidogrel fenntartó dózisének duplázása magas trombocita-reaktivitás esetén fokozza az ADP-receptor gátlás hatékonyságát, bár a 150 mg clopidogrel mellett is csak a betegek kevesebb, mint 40%-a éri el a kívánatos tartományt. Az akut koronária szindróma és az alacsony (<16,5%) trombocita diszaggregáció a 150 mg clopidogrel-re adott elégtelen válasz független prediktorai.
- A radiális artérián keresztüli perkután koronária intervenció maximalizálja az akut miokardiális infarktus miatt kettős vagy hármas trombocita aggregáció gátló kezelést kapó betegek klinikai előnyét femorális behatoláshoz képest, csökkentve a vérzéses szövődményeket és a mortalitást.

Konklúzió és kitekintés

Vizsgálatainkat egy olyan időszakban kezdtük, amikor még kevés információ állt rendelkezésre a kombinált trombocita aggregáció gátló kezelés hatékonyságának monitorozásáról és ennek esetleges klinikai jelentőségeiről perkután koronária intervenciót (PCI) követően. Ebben az időszakban az 'aszpirin-rezisztencia' már egy jól ismert és felkapott kifejezés volt; azonban a rezisztensnek mondott betegek aránya drámai különbségeket mutatott a különböző közlemények között. Hamar egyértelművé vált azonban, hogy a szerzők közötti különbségek nem magyarázhatók egyszerűen a vizsgált betegek különböző rizikójával, sokkal inkább a mérési módszerek és a használt definíciók heterogenitásával, önkényességével.

A koronária intervenciót követően az aszpirin kezeléssel együtt adott thienopyridine terápia jelentősen csökkentette az iszkémiás szövődmények arányát az aszpirin monoterápiához vagy az aszpirin plusz antikoaguláns kezeléshez képest. (5-8) Ismerve, hogy a clopidogrel-nek kevesebb a hematológiai mellékhatása, gyorsabb az ADP-receptor gátló hatásának kialakulása és napi egyszeri szedést igényel, ez vált a legelterjedtebb thienopyridine származékká. Mivel azonban a kettős aggregáció gátló kezelés ellenére a PCI-n átesett betegek egy kisebb részében továbbra is recidív trombótikus események jelentkeztek, jelentős kutatás indult a thienopyridine kezelés egyéni válaszána megismerésére. A korai vizsgálati eredmények *ex vivo* vagy *in vitro* módszerekkel jelentős egyének közötti különbségeket mutattak a fix dózisú clopidogrel kezelés után észlelt trombocita-reaktivásban. Mivel ekkor az aszpirin esetében a rezisztencia bizonyítottan tekinthető jelenség volt, a clopidogrel esetében is rezisztenciáról kezdtek publikálni. (45-47) Az utóbbi évek áttörő kutatási eredményei azonban rávilágítottak arra, hogy számos tekintetben igen eltérő jelenségről van szó a két trombocita aggregáció gátló vegyület esetében.

Először is a clopidogrel a trombocita felszíni P2Y₁₂-receptor irreverzibilis bénítója, míg az aszpirin egy intracelluláris enzim, a ciklooxygenáz gátlója. Ez a lényeges különbség alapvetően fontos annak a megértéséhez, hogy a clopidogrel hatékonyságának meghatározása miért egyszerűbb és pontosabb az aszpirinhez képest. Míg ugyanis az ADP-receptor gátlása tesztelhető a specifikus ligandjával (ADP), a ciklooxygenáz enzim aktivitása és működése egy

jóval bonyolultabb gépezet része. Emiatt a clopidogrel-hatást monitorozó ADP-specifikus módszerek között jó korreláció észlelhető (például VASP és optikai aggregometria) addig az aspirin kezelés hatékonyságát mérő módszerek (arachidonsavval, adrenalinval vagy kollagénnel stimulált optikai aggregometria, PFA-100 kollagén-epinefrin záródási idő, szérumban vagy vizelet dehidro-tromboxán szint mérése) gyakorlatilag nem vagy alig korrelálnak egymással. (40) Ezek a különbségek vezettek odáig, hogy a közleményekben 5 és 65% között változott az aspirin rezisztensnek tartott betegek aránya. (43) A fenti eredmények hangsúlyozzák, hogy a különböző módszerek nem egyenrangúak az aggregáció gátló szerek hatékonyságának monitorozására, a non-specifikus tesztek helyett a specifikus agonistát használó módszerek preferáltak. A vizsgálataink során az ADP-stimulációval végzett optikai aggregometriát, a történeti aranystandardot használtuk az ADP-receptor gátlás hatékonyságának megítélésére. A módszert egy bonyolultabb, drágább, de teljesen P2Y₁₂-specifikus módszerrel, a VASP foszforiláció flow citometriás mérésével összevetve jó korrelációt találtunk. Ezek az eredmények bizonyítják, hogy a gyengeségei ellenére az 5 µM-os ADP-indukált optikai aggregometria egy értékes és valid módszer a thienopyridine terápia hatékonyságának követésére.

A trombocita aggregáció gátló kezelés hatékonyságát vizsgálva jelentős egyének közötti különbségeket észleltünk mind az ADP, mind az aspirin esetében. A thienopyridinek esetén ezek a különbségek egy normál, Gauss eloszlást mintáztak, mely eloszlás meglehetősen gyakori az olyan jellegek esetében, melyek egyaránt állnak környezeti és genetikai hatások kontrollja alatt. (42, 45) Ennek megértéséhez fontos tudni, hogy a clopidogrel egy előanyag, prodrug, melynek a máj citokróm enzimrendszerén keresztül kell aktiválódnia, hogy a P2Y₁₂ ADP-receptort irreverzibilisen bénítani tudja. A clopidogrel a bélből szívódik fel, ahol az abszorpciót befolyásoló P-glikoprotein nevű fehérje genetikai polimorfizmusa megszabja a felszívható mennyiséget. (104) Ezt követően a felszívódott clopidogrel molekulák több, mint háromnegyedéből a vér non-specifikus észterázai egy teljesen inaktív metabolitot képeznek, csak a maradék 15-25% kerülhet a májban átalakulásra. Az átalakításban számos citokróm vesz részt (CYP2C19, 2C9, 3A4, 3A5, 1A2, 2B6), melyek közül kiemelkedő jelentőségű a 2C19 izoenzim. Utóbbi izoenzim funkcióvesztő genetikai polimorfizmusai (*2, *3, *4) igen elterjedtek a populációban. A funkcióvesztett allélt hordozó egyéneknél igen rossz hatékonysággal megy végbe a clopidogrel aktivációja, mely jelentősen csökkenti az aktív metabolit szintjét. Számos klinikai tényezőről (akut koronária szindróma, diabétesz, veseelégtelenség) is kiderült, hogy csökkentik a clopidogrel kezelés hatékonyságát. (61) Saját elemzésünkben az inzulinnal kezelt diabétesz fennállása 2,5-szeres relatív rizikót jelentett a magas trombocita-reaktivitásra. A populációban észlelt normális eloszlás tehát a genetikai tényezők és a környezeti, klinikai hatások eredőjeképpen hozza létre az egyének között észlelhető jelentős különbségeket.

Az ADP-specifikus módszerekkel jelzett különbségek nem csupán laboratóriumi artefaktok, hanem nyilvánvalóan vált konkrét klinikai relevanciájuk. (48-55) Saját vizsgálatunkban 134 PCI-n átesett beteg követése után az találtuk, hogy a betegcsoport azon fele, akiknél 33% feletti ADP-reaktivitást mértünk, 6,8-szoros relatív rizikóval bírt a fő kardiovaszkuláris szövődmények tekintetében a 10 hónapos követési idő alatt. (59) Ezzel nagyon hasonló következtetésre jutott a 802 fős EXCELSIOR vizsgálat is, melynél a medián érték feletti aggregáció 6,7-szeres relatív rizikóval bírt a halál, infarktus, sürgős célér revaszkularizáció vonatkozásában. (50) Később egy meta-analízis is megerősítette a clopidogrel kezelés utáni ADP-reaktivitás rizikó markeri szerepét. (54) Azonban az nem volt világos, hogy a magas ADP-reaktivitás inkább egy PCI utáni rizikó marker, vagy egy befolyásolható rizikó faktor. Nem nehéz elhinni, hogy az utóbbi lehetőségnek óriási jelentősége lenne, hiszen ha a magas trombocita-reaktivitás csökkenésével a klinikai szövődmények is csökkennének, az a betegek eseménymentes túlélését és a PCI eredményességét jelentősen javíthatná.

Az első klinikai eredményt felmutató vizsgálatot Bonello és mtsai végezték, akik a VASP index mérése alapján egy non-ST-elevációs betegcsoportban a magas trombocita-reaktivitású betegeknek randomizált módon standard terápiát vagy a VASP-index által kontrollált ismételt telítő clopidogrel dóziszokat adagoltak. Az újratelített csoport szignifikáns klinikai előnye jelezte, hogy a magas trombocita-reaktivitású csoport profitálhat egy hatékonyabb aggregáció gátló terápiából. (58) A PCI fenntartó fázisában a 75 mg-os clopidogrel adag duplázásának hatását is többen vizsgálták. (64-69) Saját vizsgálati eredményeink is megerősítették, hogy a 150 mg-os fenntartó adag fokozza az ADP-receptor gátlás hatékonyságát. (69) Ugyanakkor az is egyértelművé vált, hogy a 150 mg-os fenntartó adag nem csökkenti a korábban is észlelt inter-individuális variabilitást, azaz a betegeknek csak egy része, kevesebb, mint 40% profitált a megemelt adagból. A maradék egyénenként a fenntartó adag emelése ellenére a magas trombótikus rizikó perzisztálhat, amit a két bekövetkezett stent trombózis is bizonyít a vizsgálatunkban. Fontos tényező azonban, hogy a vizsgálatunk szerint ez a 150 mg-os adagra adott válasz jósolható. Az akut koronária szindróma miatt kezelt betegeknél, illetve az aggregációs mérésen észlelt alacsony trombocita diszaggregációnál nem várható érdemi javulás a megemelt fenntartó dózis ellenére sem. Mivel bevezetés előtt állnak új, fokozott hatékonyságú és megváltozott metabolizmusú ADP-receptor gátló szerek (prasugrel, ticagrelor) ezen betegek profitálhatnak az új, potens trombocita aggregáció gátló kezeléssel. A prasugrel klinikai hatékonyságát elemző TIMI38 vizsgálat fontos felismerése volt, hogy a magas rizikójú, akut koronária szindróma miatt PCI-n átesett betegeknél a hatékony ADP-receptor gátlás csökkenti az iszkémiás eseményeket, de kismértékben növeli a vérzéses szövődmények előfordulását is. Mivel a vérzés prognosztikai szerepe jelen felfogásunk szerint egyenértékű az iszkémiás szövődményekkel, a vérzés megelőzése alapvető fontosságú. Az agresszív trombocita aggregáció gátlásból fakadó előnyöket egy magas trombótikus rizikójú, akut infarktusos betegcsoportban ellensúlyozhatják a periprocedurális időszakban fellépő vérzéses szövődmények. Ennek megelőzésében jelent fontos megoldást a transzradiális PCI (TRPCI). Meta-analízisünk eredményei szerint a TRPCI nem csak a vérzéses szövődmények jelentős csökkenését, hanem 46%-os relatív rizikócsökkenést jelentett a mortalitásban a femoralis behatolásból végzett primer PCI-hez képest. Összefoglalva, a PCI után jelenleg alkalmazott aggregáció gátló szerek hatékonyságában jelentős egyének közötti különbségek észlelhetők. A kombinált aszpirin és clopidogrel kezelés mellett az utóbbi esetében észlelt különbségeknek klinikai relevanciája van, azaz a magas ADP-reaktivitással bíró betegek nagyobb rizikónak vannak kitéve a recidív iszkémiás szövődményeket illetően. Mivel a gyógyszerre adott egyéni válasz létrejöttében mind rejtett (genetikai), mind klinikai tényezők szerepet játszanak jelentős igény van egy objektív mérőmódszerre, mellyel a kiváltott hatás megítélhető, és az aggregáció gátló stratégia megtervezhető, ellenőrizhető. Mindezek révén juthatunk el ez egyénre szabott aggregáció gátló kezelés bevezetéséhez, mely során a beteg egyéni rizikóstatuszához illesztett, megfelelően hatékony és kellően biztonságos terápiát kaphat.

Köszönetnyilvánítás

Először is illendő hálás köszönetet mondanom tutoromnak, Dr. Komócsi Andrásnak, a közös munkánk során adott támogató, segítő és soha nem lankadó vezetéshez és irányításhoz, mely révén ez a tudományos érték megszülethetett. Köszönöm továbbá szakmai felettesemnek, Dr. Horváth Ivánnak a lehetőséget, hogy a munkám során mindvégig a betegek közelében maradhattam, mely révén a felismerések és eredmények nem öncélú gondolatok lettek, hanem a jobb betegellátás közvetlen hozadékával kecsegtettek. Mindemellett köszönet illeti kedves

feleségemet és családomat, akik a tudományos munkával járó gyötrelmekben és örömeikben egyaránt mellettem álltak. Köszönöm továbbá mindenkinek, akik a vizsgálataink során a trombocita-funkciós mérésekben részt vállaltak és ezzel segítették a munkámat.

Publication list / Publikációs lista

I. Topic-related international articles / A témához kapcsolódó nemzetközi közlemények

1. Aradi D, Kónyi A, Pálincás L, Berki T, Pintér T, Tahin T, Horváth I, Papp L, Komócsi A. Thienopyridine therapy influences late outcome after coronary stent implantation. *Angiology* 2008; 59:172-8. IF: 1.122
2. Dániel Aradi, András Vorobcsuk, Lenkey Zsófia, Iván Gábor Horváth, András Komócsi. Low platelet disaggregation predicts poor response to 150 mg clopidogrel in patients with elevated platelet reactivity. *Platelets* 23 Nov 2009. E-pub ahead of print. IF(2008): 2.271
3. Vorobcsuk A, Kónyi A, Aradi D, Horváth IG, Ungi I, Louvard Y, Komócsi A. Transradial versus transfemoral percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction Systematic overview and meta-analysis. *Am Heart J* 2009; 158: 814-21. IF(2008): 4.285
4. D. Aradi, Pinter T, Horvath IG, Komocsi A. Variability in response to clopidogrel: where is the threshold for 'low response'? *Eur Heart J* 2007; 28:515-6. Letter (IF: 7.286)
5. D. Aradi, T. Paska, M. Tőkés-Füzesi, A. Komócsi. Monitoring the Efficacy of Antiplatelet Therapy: All Methods are Equal, but Some Methods are More Equal than Others? *Am Heart J* 2008; 155:e33. Letter (IF: 4.285)
6. D Aradi, A Vorobcsuk, A Komócsi. "Optimizing clopidogrel therapy before stent implantation: should clinical setting be taken into account?" *J Am Coll Card* 2008; 52:1349. Letter (IF: 11.438)

II. Non-topic related international articles / Nem a témához kapcsolódó nemzetközi közlemények

1. Lenard L, Aradi D, Donauer E. Migrating Kirschner wire in the heart mimics acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2009; 30:754. IF(2008): 8.917
2. Komocsi A, Simor T, Toth L, Szabados S, Magel F, Pinter T, Aradi D, Konyi A, Horvath IG, Papp L. Magnetic resonance studies in management of adult cases with Bland-White-Garland syndrome. *Int J Cardiol.* 2007; 123:e8-11. IF: 2.234

Impact Factor: 9.912 (41.838 including letters / a levelekkel együtt).

III. International abstracts / Nemzetközi előadás-absztraktok

1. Aradi D, Konyi A, Palinkas L, Berki T, Pinter T, Tahin T, Horvath I, Papp L, Komocsi A. Efficacy of thienopyridine therapy influences late outcome after coronary stent implantation. (TCT2006) *Am J Cardiol* 2006; 98:(8,Suppl.1)S200-S207 Abstract No. 517. IF: 3.015
2. D. Aradi, T. Pinter, A. Konyi, T. Tahin, I. Horvath, L. Papp, A. Komocsi. Efficacy of thienopyridine therapy influences late outcome after coronary stent implantation. (ESC 2006) *Eur H J* 2006;27(Suppl):750. Abstract NoP4558.

IF: 7.286

3. D. Aradi, T. Pinter, I. Horvath, A. Konyi, A. Komocsi. Low response to thienopyridine therapy after stent implantation is associated with the need for target vessel revascularization in elective but not in acute coronary syndrome patients. (ESC2007) Eur Heart J Suppl. 2007;28: 497-723. Abstract No. P4005.

IF: 7.286

4. D. Aradi, Iván G. Horváth, Tünde Pintér, Attila Kónyi, András Komócsi. Low Platelet Disaggregation Predicts Impaired Response to High Maintenance Dose of Clopidogrel in Patients with High Post-Clopidogrel Platelet Reactivity. (TCT2008)

Am J Cardiol 2008; 102(8): Suppl. Abstract No.: P45.

5. D. Aradi, A. Vorobcsuk, M. Tokes-Fuzesi, T. Magyarlaki, IG. Horvath, A. Komocsi. Monitoring P2Y12 receptor inhibition with light transmission aggregometry: a comparison with vasodilator stimulated phosphoprotein phosphorylation assay. (ESC2009). Eur Heart J Suppl. 2009. Abstract No: 87661.

IV. Hungarian abstracts / Magyar absztraktok

1. Aradi D., Pintér T., Horváth I., Berki T., Pálkás L., Komócsi A. A thrombocytáaggregáció és adhéziónak integrinok kapcsolata az eseménymentes túléléssel stentimplantáció után. *Cardiologia Hungarica* 2006; 36: A42.

2. Kónyi A., Pintér T., Aradi D., Horváth I. : Minden koszorúér-betegnél frakcionált flow rezervet kell mérni? *Cardiologia Hungarica* 2006; 36: A49.

3. Aradi D, Pintér T, Horváth I, Kovács E, Magyar B, Kónyi A, Komócsi A. The impact of diabetes mellitus on the efficacy of combined antiplatelet therapy after coronary stent implantation. *Cardiologia Hungarica* 2007.

4. Aradi D., Pintér T., Kónyi A., Horváth I., Kovács E., Magyar B., Komócsi A. 150 mg fenntartó dózisú clopidogrel csökkenti a magas reziduális thrombocytá-reaktivitás gyakoriságát percutan coronaria intervenció után. *Cardiologia Hugarica* 2008; 38: B36.

5. Magyar Balázs, Horváth Iván, Kónyi Attila, Komócsi András, Pintér Tünde, Kovács Erik, Aradi Dániel, Papp Lajos: A gyógyszerkibocsátó stent felhasználás változása a 2006-os ESC tükrében. *Cardiologia Hugarica* 2008; 38: B61.

6. Pintér Tünde, Aradi Dániel, Komócsi András, Kovács Erik, Kónyi Attila, Magyar Balázs, Horváth Iván, Francesco Burzotta, Darius Dudek: PIHRATE (Polish-Italian-Hungarian randomized thrombectomy trial) tanulmány eredményei. *Cardiologia Hugarica* 2008; 38: B86.

7. Kovács Erik, Komócsi András, Kónyi Attila, Pintér Tünde, Aradi Dániel, Magyar Balázs, Horváth Iván: Az On-site záróeszköz betanulási fázisának vizsgálata az artéria femorális behatolásból végzett diagnosztikus koronarográfián átesett betegek körében. *Cardiologia Hugarica* 2008; 38: B59

8. Aradi D, Vorobcsuk A, Sayour A, Magyarlaki T, Tökés-Füzesi M, Rideg O, Horváth IG, Komócsi A.: Optikai aggregometria mérési eredményeinek összevetése specifikus P2Y12 receptor gátlás áramlási citometriás meghatározásával. *Cardiologia Hugarica* 2009; 39: A19

9. Komócsi A, Vorobcsuk A, Ungi I, Aradi D, Horváth IG, Kónyi A.: Transzradiális PCI akut miokardiális infarktusz ellátása során – szisztematikus irodalmi áttekintés és metaanalízis. *Cardiologia Hugarica* 2009; 39: A1.

V. International Poster Presentations / Nemzetközi poszter demonstrációk

1. Aradi D, Konyi A, Palinkas L, Berki T, Pinter T, Tahin T, Horvath I, Papp L, Komocsi A. Efficacy of thienopyridine therapy influences late outcome after coronary stent implantation. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2006 (TCT'06)*, Washington DC.

2. Aradi D, Konyi A, Palinkas L, Berki T, Pinter T, Tahin T, Horvath I, Papp L, Komocsi A. Efficacy of thienopyridine therapy influences late outcome after coronary stent implantation. *Joint Meeting of ESC and WCC, Barcelona 2006.*

3. D. Aradi, T. Pinter, I. Horvath, A. Konyi, A. Komocsi. Low response to thienopyridine therapy after stent implantation is associated with the need for target vessel revascularization in elective but not in acute coronary syndrome patients. ESC Annual Congress, 2007 Vienna.
4. D. Aradi, Iván G. Horváth, Tünde Pintér, Attila Kónyi, András Komócsi. Low Platelet Disaggregation Predicts Impaired Response to High Maintenance Dose of Clopidogrel in Patients with High Post-Clopidogrel Platelet Reactivity. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2008 (TCT'08), Washington DC.
5. D. Aradi, A. Vorobcsuk, M. Tokes-Fuzesi, T. Magyarlaki, IG. Horvath, A. Komocsi. Monitoring P2Y12 receptor inhibition with light transmission aggregometry: a comparison with vasodilator stimulated phosphoprotein phosphorylation assay. ESC Annual Congress, 2009, Barcelona.

References / Referenciák

1. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994; 331: 496–501.
2. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 489–95.
3. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP, Van de Werf F, Downey WE, Scirica BM, Murphy SA, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. 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*. 2008; 371:1353-63.
4. Rinaldi MJ, Kirtane AJ, Piana RN, Caputo RP, Gordon PC, Lopez JJ, Dauerman HL, Ryan TJ Jr, Kiernan FJ, Cutlip DE, Ho KK, Gibson CM, Murphy SA, Cohen DJ. Clinical, procedural, and pharmacologic correlates of acute and subacute stent thrombosis: results of a multicenter case-control study with 145 thrombosis events. *Am Heart J*. 2008; 155:654-60.
5. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, 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; 98:2126-32.
6. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, 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; 98:1597-603.
7. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study (STARS) Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339:1665-71.
8. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334:1084-9.
9. Kastrati A, Dibra A, Eberle S, Mehilli J, Suárez de Lezo J, Goy JJ, Ulm K, Schömig A. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 294:819-25.
10. Schömig A, Dibra A, Windecker S, Mehilli J, Suárez de Lezo J, Kaiser C, Park SJ, Goy JJ, Lee JH, Di Lorenzo E, Wu J, Jüni P, Pfisterer ME, Meier B, Kastrati A. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1373-80.
11. Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, Burke AP, Virmani R. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation* 2002; 105:2974-80.
12. Singh M, Gersh BJ, McClelland RL, Ho KK, Willerson JT, Penny WF, Holmes DR Jr. 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; 109:2727-31.
13. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2482-94.
14. Virmani R, Farb A. Pathology of in-stent restenosis. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10:499-506.
15. Doyle B, Rihal CS, O'Sullivan CJ, Lennon RJ, Wiste HJ, Bell M, Bresnahan J, Holmes DR Jr. Outcomes of stent thrombosis and restenosis during extended follow-up of patients treated with bare-metal coronary stents. *Circulation* 2007; 116:2391-8.
16. Tan KT, Lip GY. The potential role of platelet microparticles in atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2005; 94:488-492.
17. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.
18. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB III, Morrison DA, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO. 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). American Heart Association Web Site. Available at: <http://www.americanheart.org>.
19. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jørgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W; Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:804-47.
20. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Macaya C, Bass TA, Costa MA. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1505-16.
21. Verstuyft C, Tabassome S, Kim RB. Personalized medicine and antiplatelet therapy: ready for prime time? *Eur Heart J*. 2009; 30:1943-63.

22. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360(4):363-375.
23. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180:713-718.
24. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329-39.
25. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502.
26. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352:1179-89.
27. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS; COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1607-21.
28. Wang TH, Bhatt DL, Fox KA, Steinhubl SR, Brennan DM, Hacke W, Mak KH, Pearson TA, Boden WE, Steg PG, Flather MD, Montalescot G, Topol EJ; CHARISMA Investigators. An analysis of mortality rates with dual-antiplatelet therapy in the primary prevention population of the CHARISMA trial. *Eur Heart J* 2007; 28:2200-7.
29. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2411-20.
30. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358:527-33.
31. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, Jeger R, Bader F, Osswald S, Kaiser C; BASKET-LATE Investigators. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2584-91.
32. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-15.
33. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; the PLATO Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-57.
34. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schühlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schömig A; Intracoronary Stenting and Antithrombotic: Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006; 295:1531-8.
35. Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM, Cohen E, Burton J, Kleiman N, Talley D, Sapp S, Booth J, Cabot CF, Anderson KM, Califf RM. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1999; 354:2019-24.
36. O'Shea JC, Hafley GE, Greenberg S, Hasselblad V, Lorenz TJ, Kitt MM, Strony J, Tchong JE; ESPRIT Investigators (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy trial). Platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatid in coronary stent intervention: the ESPRIT trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:2468-73.
37. Feit F, Voeltz MD, Attubato MJ, Lincoff AM, Chew DP, Bittl JA, Topol EJ, Manoukian SV. Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 Trial. *Am J Cardiol* 2007; 100:1364-9.
38. Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dirschinger J, Dotzer F, ten Berg JM, Neumann FJ, Bollwein H, Volmer C, Gawaz M, Berger PB, Schömig A; Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment Study Investigators. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med* 2004; 350:232-8.
39. Newby LK, Califf RM, White HD, Harrington RA, Van de Werf F, Granger CB, Simes RJ, Hasselblad V, Armstrong PW. The failure of orally administered glycoprotein IIb/IIIa inhibitors to prevent recurrent cardiac events. *Am J Med* 2002; 112:647-58.
40. Lordkipanidzé M, Pharand C, Schampaert E, Turgeon J, Palisaitis DA, Diodati JG. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007; 28:1702-8.
41. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation*. 2002; 105(14):1650-5.
42. Bhatt DL. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(6):1127-1129.
43. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336:195-8.
44. D. Aradi, T. Paska, M. Tökés-Füzesi, A. Komócsi. Monitoring the Efficacy of Antiplatelet Therapy: All Methods are Equal, but Some Methods are More Equal than Others? *Am Heart J* 2008;155:e33.
45. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45:246-51.
46. Heptinstall S, Glenn JR, May JA, Storey RF, Wilcox RG. Clopidogrel resistance. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63:397-398.
47. Muller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schonig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003; 89:783-787.

48. Foussas SG, Zairis MN, Patsourakos NG, Makrygiannis SS, Adamopoulou EN, Handanis SM, Prekates AA, Fakiolas CN, Pissimissis EG, Olympios CD, Argyrakis SK. The impact of oral antiplatelet responsiveness on the long-term prognosis after coronary stenting. *Am Heart J* 2007; 154:676-81.
49. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109:3171-3175.
50. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1742-1750.
51. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. High post-treatment platelet reactivity identified low-responders to dual antiplatelet therapy at increased risk of recurrent cardiovascular events after stenting for acute coronary syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4:542-549.
52. Geisler T, Langer H, Wydymus M, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006; 27:2420-2425.
53. Gurbel PA, Bliden KP, Samara W, Yoho JA, et al. Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1827-1832.
54. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007; 154:221-31.
55. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, Gensini GF, Santini A, Panicia R, Moschi G, Gori AM, Abbate R, Antoniucci D. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49:2312-7.
56. Gachet C and Aleil B. Testing antiplatelet therapy. *Eur Heart J Suppl* 2008; 10:A28-A34.
57. Schäfer A, Weinberger S, Flierl U, Eigenthaler M, Störk S, Walter U, Ertl G, Bauersachs J. ADP-induced platelet aggregation frequently fails to detect impaired clopidogrel-responsiveness in patients with coronary artery disease compared to a P2Y12-specific assay. *Thromb Haemost* 2008; 100:618-25.
58. Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, Boyer C, Panagides D, Wittenberg O, Simeoni MC, Barragan P, Dignat-George F, Paganelli F. 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; 51:1404-11)
59. Aradi D, Konyi A, Palinkas L, Berki T, Pinter T, Tahin T, Horvath I, Papp L, Komocsi A. Thienopyridine therapy influences late outcome after coronary stent implantation. *Angiology* 2008; 59:172-8.
60. Rocca B, Patrono C. Determinants of the interindividual variability in response to antiplatelet drugs. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1597-602.
61. Geisler T, Grass D, Bigalke B, Stellos K, Drosch T, Dietz K, Herdeg C, Gawaz M. The Residual Platelet Aggregation after Deployment of Intracoronary Stent (PREDICT) score. *J Thromb Haemost*. 2008; 6:54-61.
62. Ferreira IA, Mocking AI, Feijge MA, Gorter G, van Haften TW, Heemskerk JW, Akkerman JW. Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26:417-22.
63. El Haouari M, Rosado JA. Platelet signalling abnormalities in patients with type 2 diabetes mellitus: A review. *Blood Cells Mol Dis* 2008; 41:119-23.
64. Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, et al. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation* 2007; 115:708-16.
65. Fontana P, Senouf D, Mach F. Biological effect of increased maintenance dose of clopidogrel in cardiovascular outpatients and influence of the cytochrome P450 2C19*2 allele on clopidogrel responsiveness. *Thromb Res* 2008; 121:463-8.
66. von Beckerath N, Kastrati A, Wiecek A, et al. A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. *Eur Heart J* 2007; 28:1814-9.
67. Angiolillo DJ, Bernardo E, Palazuelos J, et al. Functional impact of high clopidogrel maintenance dosing in patients undergoing elective percutaneous coronary interventions. Results of a randomized study. *Thromb Haemost* 2008; 99:161-8.
68. Gladding P, Webster M, Zeng I, Farrell H, Stewart J, Ruygrok P, Ormiston J, El-Jack S, Armstrong G, Kay P, Scott D, Gunes A, Dahl ML. The Antiplatelet Effect of Higher Loading and Maintenance Dose Regimens of Clopidogrel The PRINC (Plavix Response in Coronary Intervention) Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1:612-9.
69. Aradi D, Vorobcsuk A, Zsófia L, Horváth IG, Komócsi A. Low platelet disaggregation predicts poor response to 150 mg clopidogrel in patients with elevated platelet reactivity. *Platelets* 2009 Nov 23. [Epub ahead of print]
70. Pena A, Collet JP, Hulot JS, Silvain J, Barthélémy O, Beygui F, Funck-Brentano C, Montalescot G. Can we override clopidogrel resistance? *Circulation* 2009; 119:2854-7.
71. Kiemeneij F & Laarman G. Percutaneous transradial artery approach for coronary stent implantation. *CathetCardiovascDiagn* 1993; 30:173-8.
72. Agostoni P, Biondi-Zoccai G, de Benedictis M et al. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; Systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:349-56.
73. Jolly S, Amlani S, Hamon M et al. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2009; 157:132-40.
74. Cooper C, El Shiekh R, Cohen D et al. Effect of transradial access on quality of life and cost of cardiac catheterization: A randomized comparison. *Am Heart J* 1999; 138:430-6.
75. Mann JT III, Cubeddu M, Schneider J et al. Right Radial Access for PTCA: A Prospective Study Demonstrates Reduced Complications and Hospital Charges. *J Invasive Cardiol* 1996; 8 Suppl D: 40D-44D.
76. Cantor W, Puley G, Natarajan M et al. Radial versus femoral access for emergent percutaneous coronary intervention with adjunct glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute myocardial infarction--the RADIAL-AMI pilot randomized trial. *Am Heart J* 2005; 150:543-9.
77. Charlat M. Rescue percutaneous coronary intervention using transradial arterial access with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatid therapy initiated post-fibrinolysis. *JInvasiveCardiol* 2000; 12 Suppl D:13D-15D.

78. Chen Y, Wu C, Chang H et al. Effects and safety of intracoronary thrombectomy using transradial application of the PercuSurge distal balloon protection system in patients with early or recent myocardial infarction. *Cardiology* 2004; 102:206-14.
79. Louvard Y, Benamer H, Garot P et al. Comparison of transradial and transfemoral approaches for coronary angiography and angioplasty in octogenarians (the OCTOPLUS study). *Am J Cardiol* 2004; 94:1177-80.
80. Mann T, Cubeddu G, Bowen J et al. Stenting in acute coronary syndromes: a comparison of radial versus femoral access sites. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:572-6.
81. Ochiai M, Isshiki T, Toyozumi H et al. Efficacy of transradial primary stenting in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 83:966-8, A10.
82. Valsecchi O, Musumeci G, Vassileva A et al. Safety, feasibility and efficacy of transradial primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Ital Heart J* 2003; 4: 329-34.
83. Chase A, Fretz E, Warburton W et al. Association of the arterial access site at angioplasty with transfusion and mortality: the M.O.R.T.A.L study (Mortality benefit Of Reduced Transfusion after percutaneous coronary intervention via the Arm or Leg). *Heart (British Cardiac Society)* 2008; 94:1019-25.
84. Eikelboom J, Mehta S, Anand S et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114:774-82.
85. Manoukian S, Voeltz M & Eikelboom J. Bleeding complications in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: predictors, prognostic significance, and paradigms for reducing risk. *Clin Cardiol* 2007; 30:II24-II34.
86. Manoukian S, Feit F, Mehran R et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1362-8.
87. Stroup D, Berlin J, Morton S et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000; 283:2008-12.
88. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Anselmino M et al. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials appraising the impact of cilostazol after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2008; 155:1081-9.
89. Jadad A, Moore R, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
90. Clarke M OA. Cochrane Reviewers Handbook 4.1.3. In *The cochrane library*. Oxford UK (Ed.). 2001.
91. Brasselet C, Tassan S, Nazeyrollas P et al. Randomised comparison of femoral versus radial approach for percutaneous coronary intervention using abciximab in acute myocardial infarction: results of the FARMI trial. *Heart* 2007; 93:1556-61.
92. Chodor P, Krupa H, Kurek T et al. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary interventions in patients with acute myocardial infarction. (RADIAMI) A prospective randomized, single center clinical trial. *Cardiol J* 2009; 16:332-40.
93. Saito S, Tanaka S, Hiroe Y et al. Comparative study on transradial approach vs. transfemoral approach in primary stent implantation for patients with acute myocardial infarction: results of the test for myocardial infarction by prospective unicenter randomization for access sites (TEMPURA) trial. *CatheterCardiovascInterv* 2003; 59:26-33.
94. Yan Z, Zhou Y, Zhao Y et al. Safety and feasibility of transradial approach for primary percutaneous coronary intervention in elderly patients with acute myocardial infarction. *Chinese medical journal* 2008; 121:782-6.
95. Hetherington SL, Adam Z, Morley R et al. Primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction - changing patterns of vascular access, radial versus femoral artery. *Heart* 2009; 95:1612-8.
96. Cruden NLM, Teh CH, Starkey IR et al. Reduced vascular complications and length of stay with transradial rescue angioplasty for acute myocardial infarction. *Catheterization and cardiovascular interventions* 2007; 70:670-5.
97. Diaz de la Llera LS, Fournier Andray J, Gomez MS et al. [Transradial approach for percutaneous coronary stenting in the treatment of acute myocardial infarction]. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57:732-6.
98. Kassam S, Cantor W, Patel D et al. Radial versus femoral access for rescue percutaneous coronary intervention with adjuvant glycoprotein IIb/IIIa inhibitor use. *Can J Cardiol* 2004; 20:1439-42.
99. Kim J, Yoon J, Jung H et al. Feasibility of the radial artery as a vascular access route in performing primary percutaneous coronary intervention. *Yonsei Med J* 2005; 46:503-10.
100. Philippe F, Larrazet F, Meziane T et al. Comparison of transradial vs. transfemoral approach in the treatment of acute myocardial infarction with primary angioplasty and abciximab. *CatheterCardiovascInterv* 2004; 61:67-73.
101. Yatskar L, Selzer F, Feit F et al. Access site hematoma requiring blood transfusion predicts mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention: data from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *CatheterCardiovascInterv* 2007; 69:961-6.
102. Bassand J, Hamm C, Ardissino D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598-660.
103. Sciahbasi A, Pristipino C, Ambrosio G et al. Arterial access-site-related outcomes of patients undergoing invasive coronary procedures for acute coronary syndromes (from the ComPaRison of Early Invasive and Conservative Treatment in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes [PRESTO-ACS] Vascular Substudy). *Am J Cardiol* 2009; 103:796-800.
104. Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, Lazar A, Jung N, Goeser T, Kastrati A, Schömig A, Schömig E. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:486-501.
105. Kuliczowski W, Witkowski A, Polonski L, Watala C, Filipiak K, Budaj A, Golanski J, Sitkiewicz D, Pregowski J, Gorski J, Zembala M, Opolski G, Huber K, Arnesen H, Kristensen SD, De Caterina R. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2009;30:426-35.
106. Vorobcsuk A, Kónyi A, Aradi D, Horváth IG, Ungi I, Louvard Y, Komócsi A. Transradial Versus Transfemoral Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction. Systematic Overview and Meta-Analysis. *Am Heart J* 2009; 158: 814-21.