

**Az akut koronária szindrómában
szenvető betegek vérlemezke-ellenes
terápia hatásosságának és
biztonságosságának értékelése**

PhD értekezés

Által

Oumaima El Alaoui El Abdallaoui



Pécsi Tudományegyetem

Egészségtudományi Kar

Egészségtudományi Doktori Iskola

Pécs, 2024

PÉCSI EGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Kiss, István

**Programvezető: Dr. Erzsébet Rétsági, Prof. Dr.
Pongrác Ács**

Felügyelő: Prof. Dr. András Komócsi

Társfelügyelő: Prof. Dr. István Szokodi

**Az akut koronária szindrómában
szenvető betegek vérlemezke-ellenes
terápia hatásosságának és
biztonságosságának értékelése**

PhD értekezés

Által

Oumaima El Alaoui El Abdallaoui



Pécs, 2024

Tartalomjegyzék:

1. Prológus	4
1.1. Akut koronária szindróma	4
1.2. Szívizom ischaemia-reperfúziós sérülés	4
1.3. A thrombocyta-aggregáció ellenes terápia de- eszlációja ACS-betegeknél	5
2. CÉLOK	6
3. Háttér	7
3.1. A DAPT-csökkentési stratégiák hatásának értékelése PCI-ben szenvedő betegeknél	7
3.2. Értékelje a precíziós orvoslási megközelítések hatékonyságát a P2Y12 deeszkalációs stratégiák egyéni kialakításában	7
3.3. Ischaemia-reperfúziós sérülés	9
4. Módszerek	10
4.1. A DAPT-csökkentési stratégiák hatásának értékelése PCI-ben szenvedő betegeknél	10
4.2. Értékelje a precíziós orvoslási megközelítések hatékonyságát a P2Y12 deeszkalációs stratégiák egyéni kialakításában	11
5. Eredmények	12
5.1. A DAPT-csökkentési stratégiák hatásának értékelése PCI-ben szenvedő betegeknél	12

5.2.Értékelje a precíziós orvoslási megközelítések hatékonyságát a P2Y12 deeszkalációs stratégiák egyéni kialakításában	16
6. Vita	20
6.1.A DAPT-csökkentési stratégiák hatásának értékelése PCI-ben szenvedő betegeknél	20
6.2.Értékelje a precíziós orvoslási megközelítések hatékonyságát a P2Y12 deeszkalációs stratégiák egyéni kialakításában	22
6.3.Az ischaemia-reperfúziós sérülés csökkentése ..	25
7. Újszerű leletek	27
8. Szcientometria	29
9. Köszönetnyilvánítás	30

1. Prológus:

1.1. Akut koronária szindróma:

Az akut koronária szindróma (ACS) a szívkoszorúér-betegség (CHD) súlyos formája, amely a 35 év feletti egyének halálozásának egyharmadáért felelős. Ide tartozik az instabil angina, a nem ST-elevációval járó szívizominfartus (NSTEMI) és az ST-elevációval járó szívizominfartus (STEMI), mindegyik károsítja a szívszövetet. Az ACS-t elsősorban az érlemezés okozza, olyan kockázati tényezőkkel, mint a magas vérnyomás, a magas koleszterinszint, a dohányzás, az elhízás, a cukorbetegség és a családban előforduló szívbetegség. A kezelés gyógyszereket (thrombocita-aggregáció gátló szerek, véralvadásgátlók, béta-blokkolók) és eljárásokat (PCI, CABG) foglal magában. A PCI egy nem sebészeti megközelítés az obstruktív CAD kezelésére, és az újabb thrombocita-aggregáció gátló szerek, például a prasugrel és a ticagrelor előnyben részesítik a klopidoegrél helyett a PCI alatti trombotikus események csökkentését.

1.2. Szívizom ischaemia-reperfúziós sérülés:

A STEMI, az ACS legsúlyosabb formája, egy jelentős globális egészségügyi probléma, amelyet az atheroscleroticus plakk felszakadásából eredő elhúzódo szívizom-ischaemia okoz, amely vérrög általi elzáródáshoz vezet. A véráramlás gyors és teljes helyreállítása, jellemzően primer perkután koszorúér-beavatkozással (pPCI) vagy trombolitikus terápiával,

kulcsfontosságú a károsodások minimalizálása, a szív működés megőrzése és a szívelégtelenség kockázatának csökkentése érdekében STEMI esetekben. A pPCI-t részesítjük előnyben, ahol elérhető, bár a reperfüzió reperfüziós sérüléshez vezethet, ami megnehezíti a betegek kimenetelét. Ez a sérülés különböző utakat foglal magában, mint például a sejt által közvetített immunitás és a mikrovaszkuláris diszfunkció, amelyeket olyan tényezők befolyásolnak, mint a bal kamrai hipertrófia és a cukorbetegség. Az előrehaladás ellenére a STEMI-halálozási arányok továbbra is magasak, ezért további kutatásokra van szükség a reperfüziós sérülésekkel kapcsolatos kihívások kezelésére és a szívvédő stratégiák javítására a betegek jobb kimenetelének érdekében.

1.3. A thrombocyta-aggregáció ellenes terápia feloldása ACS-ben szenvedő betegeknél:

Az ACS és PCI betegek antitrombotikus terápiaja hagyományosan az ischaemiás események csökkentésére összpontosított, de a közelmúltban a figyelem az ilyen terápiával összefüggő vérzés jelentős aggodalmára terelődött. Kulcsfontosságú a vérzési kockázat és az ischaemiás kockázatok egyensúlya. A közelmúltban végzett RCT-k ígéretesnek bizonyultak az intenzív antitrombotikus terápia terén 1-3 hónapig az ACS/PCI után, majd ezt követi a thrombocyta-aggregáció ellenes terápia deeszkalációja ennek az egyensúlynak a hatékony kezelése érdekében. A deeszkalációs stratégiák magukban foglalják a kettős trombocita-ellenes terápia (DAPT)

időtartamának lerövidítését és a P2Y12 gátlás standard DAPT utáni beállítását. Ezek a megközelítések irányítottak vagy nem irányítottak lehetnek, olyan lehetőségekkel, mint az aszpirin kontra P2Y12 inhibitor monoterápia és olyan eszközök, mint a vérelemezke-funkció tesztelése vagy a genetikai teszt a terápia testreszabása és az eredmények optimalizálása érdekében.

2. Célok:

Tanulmányaink fő céljai a következők voltak:

- A szívizom-ischaemia-reperfúziós sérülések elleni kardioprotektív stratégiák azonosítása.
- Értékelje a DAPT-csökkentési stratégiák hatását PCI-ben szenvedő betegeknél.
- Értékelje a precíziós orvoslási megközelítések hatékonyságát a P2Y12 deeszkalációs stratégiák egyéni kialakításában, mint például a PFT irányítás, a genetikai tesztelés útmutatása és az egységes deeszkaláció a PCI-n áteső ACS-betegeknél.

Ez a doktori értekezés három különálló tanulmányból áll. Az első vizsgálat szakirodalmi áttekintésen alapul, a második tanulmány az RCT-k átfogó metaanalízisét foglalja magában, a harmadik pedig a klinikai vizsgálatok átfogó irodalmi áttekintése.

3. Háttér:

3.1. Ischaemia-reperfúziós sérülés:

Az infarktus méretét az ischaemia és a reperfúzió egyaránt befolyásolja. Az ischaemia által kiváltott károsodás a véráramlás-csökkenés súlyosságával és időtartamával növekszik, míg a reperfúziós sérülés az ischaemiás károsodás mérsékelt szintjén csúcsosodik ki. Az ischaemia során az oxigén és a tápanyagok hiánya sejtkárosodáshoz és halálhoz vezethet. A reperfúzió, bár szükséges, súlyosbíthatja a sérülést azáltal, hogy reaktív oxigénfajtákat generál, gyulladáshoz vezet, és aktiválja a sejthalál utakat. A teljes szövetsérülés ischaemiás sérülésre és reperfúziós sérülésre oszlik. Egyes STEMI-betegeknél a sikeres artéria újraindítás ellenére a „no-reflow jelenség” előfordulhat a koszorúér mikrovaszkuláris elzáródása miatt, ami hatástalan szívizom reperfúzióhoz vezethet. Ez összefügg a kapillárisok pusztításával és az intramyocardialis vérzéssel, és befolyásolhatja a már meglévő endotelialis diszfunkció vagy genetikai hajlam.

3.2. A DAPT-csökkentési stratégiák hatásának értékelése PCI-ben szenvedő betegeknél:

A P2Y12 inhibitorokat az aszpirinnal együtt általában a PCI-n átesett ACS-betegek véralvadási problémáinak csökkentésére használják. A legújabb iránymutatások a prasugrelt vagy a ticagrelort részesítik előnyben a klopidogrellel szemben, mivel kiváló teljesítményt

nyújtanak az ischaemiás események csökkentésében, bár növelhetik a vérzés kockázatát és a mellékhatásokat, amelyek potenciálisan befolyásolják az együttműködést. A betegek gyakran váltanak P2Y12-gátlót az ACS-kezelés során, mivel a korai magasabb alvadási kockázat meghaladhatja a vérzés kockázatát, míg a krónikus fázisban a véralvadási kockázat csökkenése jelentősebbé válik, mint a vérzési kockázat csökkentése. Az olyan stratégiák, mint az enyhébb P2Y12-inhibitorra való egységes vagy irányított deeszkaláció vagy az aszpirin korai abbahagyása az erős P2Y12-inhibitor monoterápia javára, megoldhatják ezt, hozzájárulva a vérzés elkerüléséhez és a gazdasági előnyökhöz. A deeszkaláció számos ACS-betegben a kezelés során fellépő magas vérlemezke-reaktivitást is kezelheti olyan genetikai tényezők miatt, mint a CYP2C19 LoF allélok. A PFT vagy a genetikai tesztelés növelheti a deeszkaláció biztonságát azáltal, hogy azonosítja a magasabb kockázatú betegeket, és szelektíven fenntartja számukra a hatékony P2Y12 gátlást. A közelmúltban végzett kísérletek célja különböző eszkalációs sémák tesztelése volt, de gyakran nincs elegendő erejük hatékonyságuk és biztonságuk alapos értékeléséhez. Egy hálózati metaanalízis előnyt mutatott az ischaemiás és vérzéses események tekintetében, miután egy kevésbé erős P2Y12-gátlóra váltott a deeszkaláció révén, vagy az erős P2Y12-monoterápia és az aszpirin adásának abbahagyásával kombinált alkalmazása mellett döntött, amely utóbbi a jelentős vérzés kockázatának jelentős csökkenését mutatja.

3.3. Értékelje a precíziós orvoslási megközelítések hatékonyságát a P2Y12 deeszkalációs stratégiák egyéni kialakításában:

A vérlemezkék kulcsfontosságú szerepet játszanak a vérzéscsillapításban, és különböző útvonalakon keresztül aktiválódnak a sérült erek vagy szövetek hatására, beleértve a P2Y1 és P2Y12 receptorokhoz kötődő ADP-közvetített mechanizmusokat. Ez az aktiválás intracelluláris jelátviteli utakat indít el, ami vérlemezke alakváltozáshoz, szemcseszekrécióhoz és aggregációhoz vezet. A thrombocyta-aktiválás több agonistát, például trombint és kollagént foglal magában, ami a vérlemezke-aggregációban és a sérüléseket lezáró dugó kialakulásában tetőzik. A vérlemezke-ellenes terápia ezt az aktiválást célozza meg, hogy megakadályozza a vérrögződést, csökkentve a szívinfarktus és a stroke kockázatát. Míg a klopidoгрél standard P2Y12 receptor antagonistája volt, az újabb szerek, mint a prasugrel és a ticagrelor, gyorsabb hatást és következetesebb thrombocyta-aggregáció-gátlást tesznek lehetővé, ami kiválóan csökkenti a trombózis kockázatát ACS-betegeknél. A kezelés hatékonyságának és biztonságának optimalizálása érdekében az egyéni sajátosságokon alapuló, személyre szabott thrombocyta-aggregáció ellenes terápiát vizsgálják.

A thrombocyta funkcióteszt (PFT) döntő fontosságú a klopidoгрél hatékonyságának értékeléséhez, különös tekintettel a CYP2C19 aktivitásának genetikai eltéréseire és a gyógyszerlebomlási problémákra, amelyek nem megfelelő válaszokhoz és fokozott véralvadási kockázatokhoz vezethetnek. Az ADP-specifikus PFT-k,

mint például a fényáteresztő aggregometria (LTA) és a VerifyNow P2Y12 assay, segítik a vérlemezke-ellenes hatások monitorozását. A rossz klopidoegrélre reagálók számára előnyös lehet az alternatív gyógyszerek, például a ticagrelor vagy a prasugrel, a PFT irányító terápiájával és az adagolás módosításával. A klopidoegrél metabolizmusát befolyásoló genetikai polimorfizmusok, különösen a CYP2C19 LoF allélek befolyásolhatják a vérlemezkegátlást és a klinikai kimeneteleket, hangsúlyozva a személyre szabott trombocita-ellenes stratégiák fontosságát a betegek számára, különösen a PCI-n áteső ACS-ben szenvedők számára. A CYP2C19, ABCB1 és PON1 klopidoegrél metabolizmusát befolyásoló genetikai polimorfizmusokat tanulmányozták, de klinikai jelentőségük továbbra sem tisztázott. Az iránymutatások eltérnek a CYP2C19 LoF allélvizsgálat jelentőségéről a klopidoegrél kezelésben részesülő PCI-s betegeknél. Ebben az áttekintésben az egységes, irányítatlan P2Y12 deeszkalációs stratégiák következetesen csökkentik a vérzést a hatékonyság veszélyeztetése nélkül, míg a genetikai teszteléssel vezérelt és a PFT-vezérelt deeszkaláció nem mutat különbséget a vérzésben vagy az ischaemiás eseményekben a standard terápiához képest.

4. Módszerek:

4.1. A DAPT-csökkentési stratégiák hatásának értékelése PCI-ben szenvedő betegeknél:

Ezt a szisztematikus áttekintést a PubMed (MEDLINE), az EMBASE és a Cochrane Library kulcsszóalapú

keresésével végezték 2007 januárja és 2021 októbere között, nyelvi korlátozás nélkül. Az áttekintés olyan tanulmányokat tartalmazott, amelyek a PCI utáni ACS-betegeknél alkalmazott deeszkalációs stratégiákat vizsgálták, összehasonlítva a P2Y12 inhibitor monoterápiát vagy a deeszkalációt a framework clopidogrel-lel és a DAPT-vel, amelyek megfeleltek bizonyos alkalmassági kritériumoknak, és teljes szöveges szűrésen estek át a PICOS-ban vázolt alkalmassági kritériumok alapján. . Az értékelt eredmények között szerepelt a súlyos káros kardiovaszkuláris események (MACE), a súlyos vérzés és az összes okból bekövetkező mortalitás. Az áttekintés hálózati metaanalízist használt véletlenszerű hatások modellel, értékelve a torzítást, a publikációs torzítást, a konzisztenciát és a heterogenitást. A feltáró elemzéseket a deeszkalációs stratégia, a populáció, a vizsgálat mérete és a nyomon követés alapján végeztük, a számításokat R statisztikai szoftverrel végeztük.

4.2. Értékelje a precíziós orvoslási megközelítések hatékonyságát a P2Y12 deeszkalációs stratégiák egyéni kialakításában:

Egy szakirodalmi áttekintés számítógépes keresést végzett a PubMedben, az EMBASE-ben és a Cochrane Library-ben 2023 januárjáig, olyan kulcsszavak használatával, mint a trombocita-ellenes terápia, az eszkalációcsökkentés, az ACS, a PFT, a genetikai tesztelés és az egyéni terápia. A felülvizsgálat a P2Y12

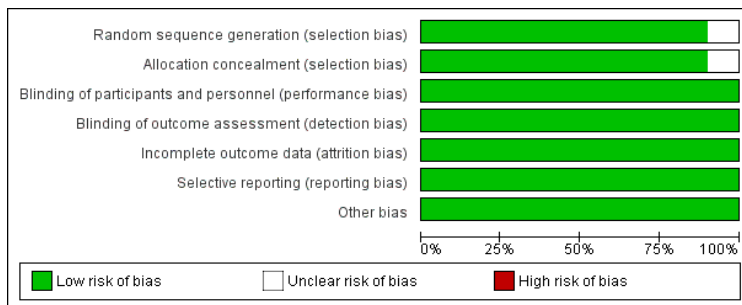
deeszkalációs megközelítést alkalmazó RCT-kre összpontosított, beleértve a PFT-t és a genetikai tesztelési útmutatást, valamint a PCI utáni ACS-betegek egységes deeszkalációját. Meghatározott kritériumoknak megfelelő tanulmányokat is bevontak. Az adatok kinyerése lehetővé tette a különböző thrombocyta-aggregáció-kombinációk többszörös kezelésének elemzését, véletlenszerű hatású modell segítségével a heterogenitás értékelésére és a kezelések rangsorolására a P-pontszám módszer alapján.

5. Eredmények:

5.1. A DAPT-csökkentési stratégiák hatásának értékelése PCI-ben szenvedő betegeknél:

Tíz vizsgálatot vontak be az elemzésbe, amelyek 42 511 beteget vontak be, akik megfeleltek a felvételi kritériumoknak. Ezek közül a betegek közül 6359-en P2Y12-inhibitor de-eszkalációs stratégiát alkalmaztak, és 13062-en részesültek erős P2Y12-gátló monoterápiában. A kontrollcsoport 18 540 betegből állt, akik erős P2Y12 inhibitor alapú DAPT-t kaptak, míg 946 beteg klopidoegrél és aszpirin kombinációt kapott. A P2Y12 inhibitor deeszkalációs stratégiáját egy vizsgálatban a PFT, kettőben a genetikai vizsgálat vezérelte, négy vizsgálatban pedig nem irányított (egyenletes).

Az elfogultsági kockázatot minden vizsgálatban értékelték, minimális kockázatot tárva fel az elfogultság minden kategóriájában (Ábra 1).

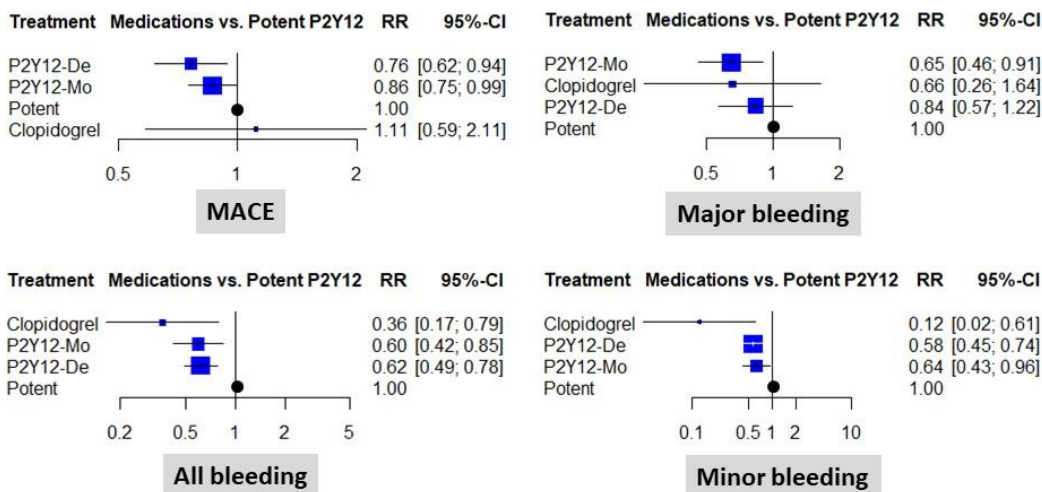


Ábra 1: Elfogultság értékelése: a Cochrane torzításértékelő eszközzel végzett kísérletek torzításértékelésének összesített eredményei.

A közvetlen összehasonlítással kapott eredmények összhangban voltak a közvetett összehasonlítással számítottakkal.

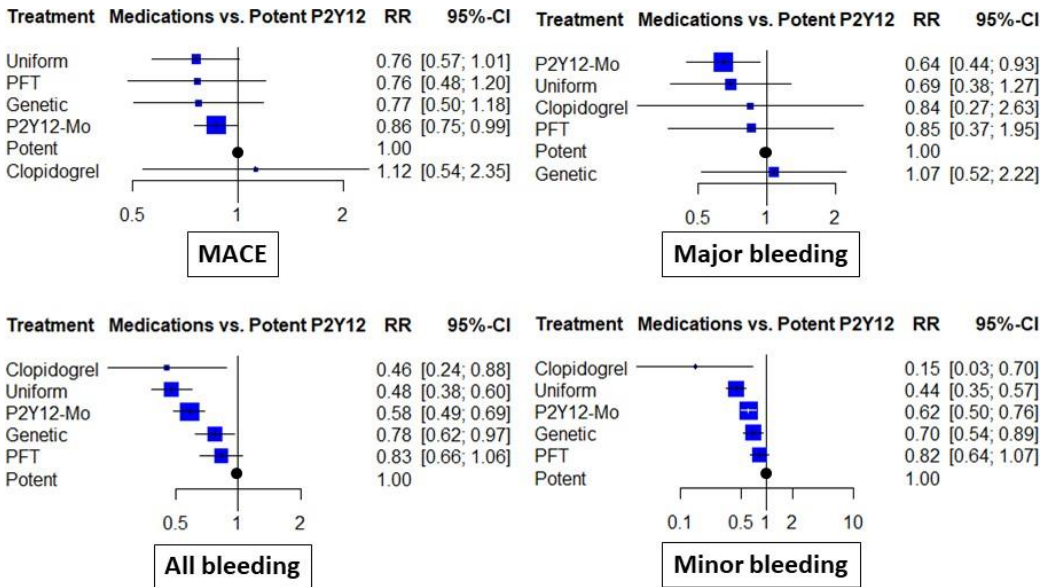
Egy erős DAPT-hez képest mind a P2Y12-inhibitor de-eszkalációja, mind a P2Y12-gátló monoterápia jelentősen csökkentette az ischaemiás események kockázatát. A P2Y12 inhibitor de-eszkalációja 24%-kal, a P2Y12 inhibitor monoterápia pedig 14%-os kockázatcsökkenést eredményezett 0,76 (CI: 0,62-0,94) és 0,86 (CI: 0,75-0,99) RR értékkel. p-értékek 0,05 alattiak. A főbb vérzések aránya hasonló volt a P2Y12 gátló de-eszkalációja és a kontrollcsoport között, a vizsgálatok között nem volt szignifikáns különbség. Ezzel szemben a P2Y12 inhibitor monoterápia 35%-os csökkenést eredményezett [RR: 0,65 (0,46, 0,91), $p < 0,05$, $I^2 = 0\%$]. A különbségek kifejezettebbek voltak az összes vérzéses eseményt

figyelembe véve, különösen a kisebb vérzéseket, ahol mind a P2Y12 inhibitor deeszkalációja, mind a P2Y12 inhibitor monoterápia 36-42%-os csökkenést eredményezett (Ábra 2).



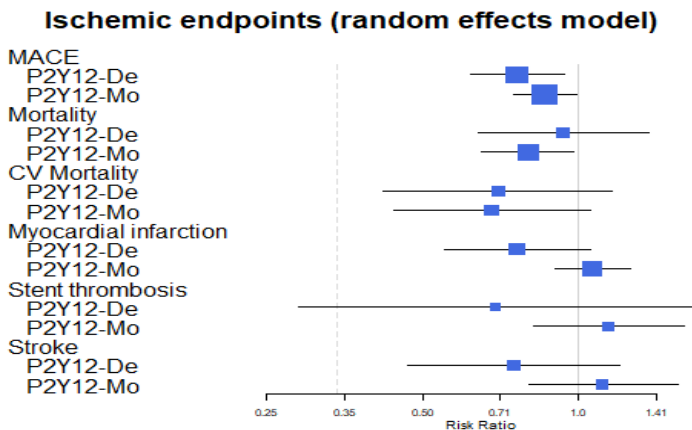
Ábra 2: A különböző csökkentési stratégiák alkalmazásának klinikai eredményei.

A különböző deeszkalációs stratégiák értékelése során hasonló kockázatcsökkentési hajlandóság volt nyilvánvaló. Mindazonáltal figyelemre méltó, hogy ezen esetek egyike sem ért el statisztikailag szignifikáns asszociációs szintet. A legjelentősebb csökkenés az egyenletes deeszkalációnál volt megfigyelhető, majd a többi stratégia következett. A PFT-vezérelt deeszkaláció esetén azonban nem figyeltek meg szignifikáns csökkenést a vérzéses végpontokban (Ábra 3).



Ábra 3: A csökkentési stratégiák klinikai eredményei, külön figyelembe véve a deeszkalációs stratégiákat.

A kombinált végponton belüli specifikus elemek kedvező mintázatot mutattak, jelezve az ischaemiás események kockázatának csökkenését deeszkalációs stratégiákkal, kivéve az MI-t, a stent trombózist és a stroke-ot. A P2Y12 gátló monoterápia esetén ezeknek a konkrét kimeneteknek a kockázata megnövekedett. Mindazonáltal lényeges megjegyezni, hogy ezen eltérések egyike sem érte el a statisztikai szignifikanciát (Ábra 4).



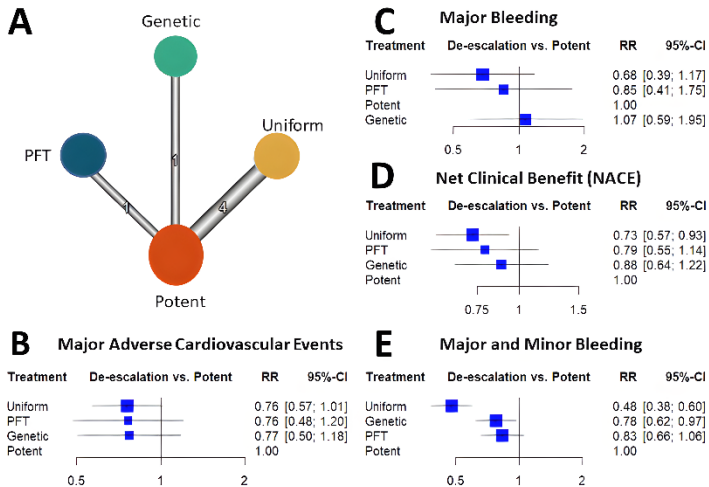
Ábra 4: Ischaemiás végpontok hálózati elemzésének eredményei.

A MACE kezelési rangsorában a P2Y12 gátló deeszkalációja kapta a legmagasabb helyezést (0,92), ezt követte a P2Y12 inhibitor monoterápia (0,62), a legalacsonyabbat pedig a klopidoгрél és az erős P2Y12 inhibitor alapú DAPT (0,24 és 0,22) kapta.). A súlyos vérzések tekintetében a P2Y12 inhibitor monoterápia (0,78) magasabb besorolást kapott, mint a klopidoгрél (0,67), a P2Y12 inhibitor de-eszkaláció (0,42) és az erős P2Y12 inhibitor alapú DAPT (0,12).

5.2. Értékelje a precíziós orvoslási megközelítések hatékonyságát a P2Y12 deeszkalációs stratégiák egyéni kialakításában:

Ebben a vizsgálatban 5302 PCI-n átesett ACS-beteget véletlenszerűen besoroltak az aszpirint és klopidogrelt tartalmazó standard DAPT-re, vagy egy genotípus-vezérelt megközelítésre, ahol a CYP2C19 genotipizálás határozta meg a P2Y12 inhibitor kiválasztását. A vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a genotípus-vezérelt terápia ugyanolyan hatékony volt, mint a standard DAPT az elsődleges végpont tekintetében, amely magában foglalta a kardiovaszkuláris halálozást, MI-t, stroke-ot, stent trombólizist vagy súlyos vérzést a 12 hónaposnál (4,0% vs. 5,9). %, HR: 0,66, [95% CI: 0,43–1,02], $p = 0,06$). Míg a MACE aránya és a nettó klinikai előny is pozitív tendenciát mutatott ebben a vizsgálatban, a jelentősebb vérzéses események várható csökkenése nem volt szignifikáns a vizsgálat eredményeiben (Ábra 5).

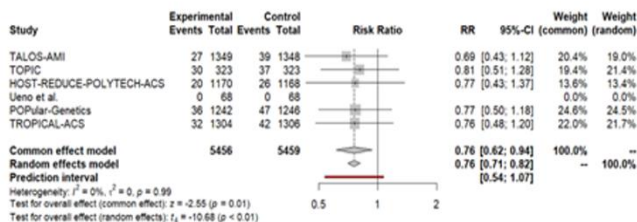
A tanulmány eredményei azt mutatták, hogy a PFT-vezérelt deeszkaláció ugyanolyan hatékony volt, mint a standard DAPT az összetett végpont tekintetében, amely magában foglalta a halált, a MI-t, a stroke-ot és a vérzést az egyéves határnál (7% vs. 9%, $p = 0,0004$). a nem alsóbbrendűség esetében HR: 0,81, [95% CI: 0,62–1,06], p -superioritás = 0,12). A genetikai teszteléshez hasonlóan pozitív tendenciák mutatkoztak a MACE és a nettó klinikai események arányában. Ezenkívül figyelemre méltó, 15%-os csökkenést figyeltek meg a súlyos vérzések kockázatában. Fontos azonban megjegyezni, hogy ezen megfigyelések egyike sem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét (Ábra 5).



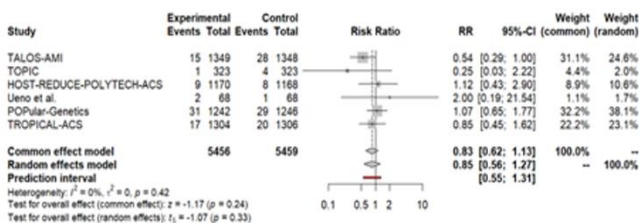
Ábra 5: A P2Y12 deeszkalációjának randomizált kísérleteinek NMA eredményei.

A különböző deeszkalációs módszerek közül az egyenletes deeszkaláció mutatta a legjelentősebb vérzéses csökkenést. A genetikai teszteken alapuló deeszkaláció szorosan követte a hatékonyságot, míg a PFT használata a deeszkaláció irányítására nem eredményezett figyelemre méltó csökkenést a vérzésben (5. ábra). Ezek a csökkenési minták statisztikailag szignifikánsnak bizonyultak minden vérzéses és kisebb vérzéses esetben. Ha azonban jelentős vérzésről volt szó, az egyéni deeszkalációs stratégiák vagy a deeszkalációs kísérletek általános értékelése sem mutatott jelentős csökkenést (Ábra 6).

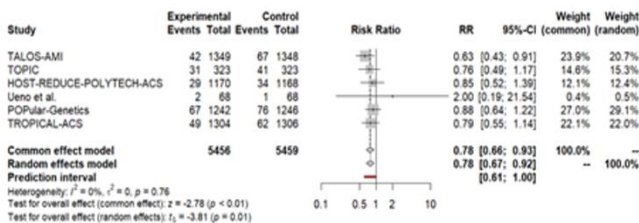
Panel A Major Adverse Cardiovascular Events



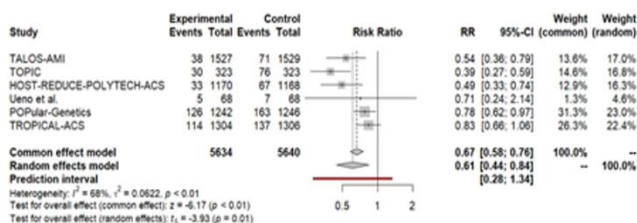
Panel B Major Bleeding



Panel C Net clinical efficacy (NACE)

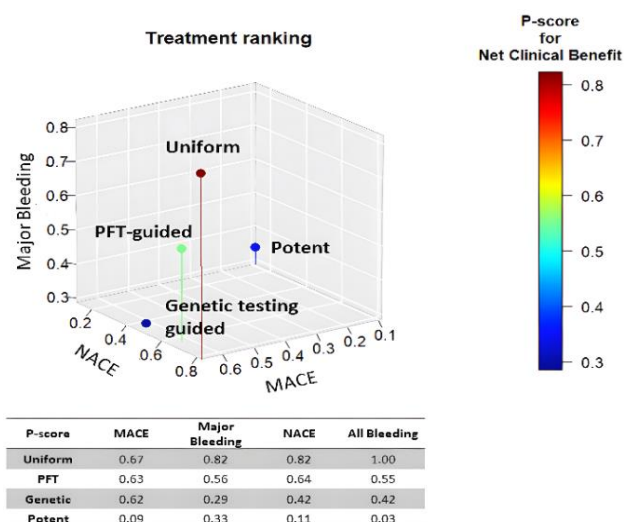


Panel D Major and Minor Bleeding



Ábra 6: Erdőparcellák, amelyek a P2Y12 deeszkalációs stratégiáinak klinikai végpontjait ábrázolják.

Annak ellenére, hogy a vérzési kockázat csökkentésével kapcsolatos eredmények elmaradtak a deeszkalációs módszerekre várttól, váratlan pozitív eredmény született. Az ischaemiás kockázat potenciális növekedésének elfogadásának várt kompromisszumával ellentétben a P2Y12 gátlók alkalmazásának csökkentésére irányuló mindhárom stratégia hasonlóan alacsonyabb ischaemiás eseményeket eredményezett (Ábra 7).



Ábra 7: A P2Y12 deeszkalációs stratégiák kezelési rangsora.

6. Megbeszélés:

6.1. Az ischaemia-reperfúziós sérülés csökkentése:

A klinikai vizsgálatok vegyes eredményeket mutattak az adenozinnal kapcsolatban, és egyesek nem mutattak jelentős javulást az infarktus méretében vagy az MVO-ban. Ami a nitrogén-monoxid donorokat illeti, más klinikai vizsgálatok, beleértve a NIAMI-, REOPEN-AMI- és REFLO-STEMI-vizsgálatokat, nem mutattak ki jelentős előnyt az infarktus méretének vagy MVO-jának csökkentésében STEMI-ben szenvedő betegeknél. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az intrakoronáris adozin és a nitrit vagy nitroprusszid alkalmazása nem biztos, hogy a pPCI rutinkezelése a reperfüziós sérülés megelőzésében, valamint a szívizom megmentésében és az MVO-ban a pPCI során.

A METOCARD-CNIC vizsgálat azt találta, hogy a reperfüziót megelőző intravénás metoprolol infúzió csökkentette a szívinfarktus méretét 1 héttel az előző STEMI után. A nagyobb EARLY-BAMI vizsgálat azonban nem bizonyította a metoprolol infarktus-korlátozó hatását. A metoprolol adagolásának időbeli eltérései magyarázatot adhatnak ezekre a különbségekre. A jelenlegi irányelvek intravénás béta-blokkolókat, lehetőleg metoprololt ajánlanak a pPCI-n áteső STEMI-ben szenvedő betegeknél.

Nagy randomizált vizsgálatok, a TRITON-TIMI 38 és a PLATO kimutatták, hogy a harmadik generációs P2Y12 receptor gátlók, mint a ticagrelor vagy prasugrel, hatékonyabban csökkentik az ischaemiás eseményeket, mint a klopidozgrél. A REDUCE-MVI vizsgálat hasonló hatásokat mutatott ki a koszorúér mikrovaszkuláris diszfunkcióra és myocardialis sérülés a ticagrelor és a prasugrel fenntartó terápia között a pPCI-t követően

STEMI-ben. Az ISAR REACT-5 vizsgálat feltárta, hogy a prasugrel a ticagrelorhoz képest csökkentette az ischaemiás kockázatot anélkül, hogy növelte volna a vérzés kockázatát a pPCI-n átesett STEMI-betegeknél, ami azt mutatja, hogy a prasugrel felülmúlja a ticagrelort.

Egy randomizált, placebo-kontrollos vizsgálat kimutatta, hogy azoknál a STEMI-ben szenvedő betegeknél, akiknél a pPCI során no-reflow jelenség alakult ki, a tirofiban intracoronáris alkalmazása jelentősen javította a TIMI áramlási fokozatát, és alacsonyabb kórházi MACE-arányt eredményezett. Az INFUSE-AMI vizsgálat kimutatta, hogy a pPCI-n átesett, nagy elülső STEMI-ben szenvedő betegeknél a CMR-rel mért infarktus mérete szignifikánsan csökkent az abciximab bolus infarctus helyén történő intracoronariás beadását követő 30. napon. A jelenlegi irányelvek szerint a GP IIb/IIIa receptor antagonisták alkalmazását meg kell fontolni, ha a pPCI során nincs visszafolyás vagy trombózisos szövödmény mutatkozik.

6.2. A DAPT-csökkentési stratégiák hatásának értékelése PCI-ben szenvedő betegeknél:

Ebben a hálózati metaanalízisben két DAPT de-eszkalációs megközelítés eredményezett jobb ischaemiás eredményeket: áttérés egy kevésbé erős P2Y12 inhibitorra, és erős P2Y12 monoterápia alkalmazása az aszpirin kezelés abbahagyásával. Mindkét stratégia csökkentette a vérzés kockázatát, a P2Y12 monoterápia szignifikánsan csökkentette a súlyos vérzést anélkül, hogy az ischaemiás eseményeket fokozta volna. Ezek az eredmények arra

utalnak, hogy ezen stratégiák rutinszerű alkalmazása az ACS-betegek PCI korai szakaszában, a 48 órától 3 hónapig tartó vizsgálati protokollok szerint, javíthatja az ischaemiás és vérzéses kimeneteleket.

A P2Y12 inhibitor monoterápia szignifikánsan csökkentette a jelentősebb vérzéseket és a nemkívánatos eseményeket, míg a P2Y12 inhibitor deeszkalációs stratégiái hatékonyabbak voltak az ischaemiás események halmozott csökkentésében. Az enyhe vérzés kockázata szignifikánsan csökkent a deeszkalációs megközelítésekkel, az egyenletes deeszkaláció különösen hatékonyan csökkenti a vérzéses eseményeket. A thrombocyta-funkcióval és genetikai vizsgálattal végzett irányított eszkalációscsökkenés a vérzés kevésbé kifejezett csökkenését mutatta. Összességében a deeszkalációs stratégiák hatékonyabbak voltak az ischaemiás kockázat csökkentésében, míg a P2Y12 inhibitor monoterápia biztonságosabb lehetőségként jelent meg a vérzés csökkentésében ACS-betegeknél. Nevezetesen, a ticagrelor monoterápiában történő alkalmazása alacsonyabb ischaemiás kockázatot jelenthet a klopidoгрélhez képest. A klopidoгрél, prasugrel és ticagrelor farmakodinamikai és farmakokinetikai különbségei rávilágítanak egyedi hatásmechanizmusukra: a ticagrelor reverzibilis gátlást biztosít anélkül, hogy metabolikus aktiválást igényelne, gyorsabb megjelenést, nagyobb hatást és következetesebb választ a klopidoгрélhez és prasugrelhez képest.

A klopidoгрél korlátja a thrombocyta-funkció gátlásában mutatkozó jelentős változékonyságában rejlik, ami különösen kockázatos a magas kockázatú betegek számára

a gyenge metabolizáló CYP2C19 allélokhoz, például *2-hez és *3-hoz kapcsolódó magas vérlemezke-reaktivitás (HPR) miatt. A genetikai tényezők és a gyógyszerköcsönhatások hozzájárulnak ehhez a változékonysághoz, mivel az egyének 15-40%-a tekinthető "nem reagálónak" vagy "clopidogrel-rezisztensnek", ami összefüggésben áll a szív- és érrendszeri kockázatok növekedésével és a stent-trombózissal. A kezelés intenzitását csökkentő stratégiák előnyöket mutattak a MACE és a vérzés csökkentésében, összehasonlítva az erős P2Y12-alapú DAPT-vel. Míg mind a P2Y12 inhibitor monoterápia, mind a deeszkalációs stratégiák hasonlóan csökkentették a vérzési arányt, a genetikai tesztelés és a PFT-vezérelt deeszkaláció valamivel kevésbé volt hatékony, ami arra utal, hogy a P2Y12 inhibitor monoterápia vagy az irányítatlan deeszkaláció előnyösebb lehet a vérzés kockázatának minimalizálása érdekében. Az ischaemiás események tekintetében a deeszkalációs stratégiák a csökkenés irányába mutattak, bár közvetett összehasonlításban statisztikailag nem szignifikánsak.

Key clinical trials have demonstrated the superiority of prasugrel and ticagrelor over clopidogrel in ACS, showing reduced recurrent ischemic events but a slight increase in bleeding risk. Recent focus has shifted towards strategies to minimize bleeding in ACS, with this meta-analysis standing out for its exclusive inclusion of RCTs for reliability and its coverage of de-escalation from various potent P2Y12 inhibitors to clopidogrel. Studies on guided de-escalation have shown improved efficacy while maintaining safety, aligning with the findings of reduced bleeding and ischemic events. This analysis also considers aspirin monotherapy trials and evaluates different

abatement strategies, including P2Y12 inhibitor monotherapy and de-escalation. Previous research supports the effectiveness of P2Y12 inhibitor de-escalation in balancing ischemic risk and bleeding in ACS patients, a trend observed in this analysis alongside a reduction in bleeding with P2Y12 inhibitor monotherapy, aligning with recent meta-analyses.

6.3. Értékelje a precíziós orvoslási megközelítések hatékonyságát a P2Y12 deeszkalációs stratégiák egyéni kialakításában:

Ez az áttekintés megállapította, hogy az egységes, irányítatlan P2Y12 deeszkalációs stratégiák következetesen csökkentették a vérzéses eseményeket a hatékonyság veszélyeztetése nélkül, míg a genetikai teszteléssel vezérelt és a PFT-vezérelt deeszkaláció nem mutatott szignifikáns különbséget a vérzésben vagy az ischaemiás eseményekben a standard kezeléshez képest. Kuno et al. átfogó NMA-t végzett, amelyben elemezte a különböző DAPT-megközelítéseket, beleértve az aszpirint klopidogrellel, prasugrelrel és ticagrelor kombinációkkal, valamint az eszkalációs stratégiákat. A 19 RCT-t és 69 746 beteget bevonó vizsgálatuk feltárta, hogy a nem irányított eszkaláció csökkenti a MACE kockázatát. Elemzésünk nem mutatott ki szignifikáns különbséget a MACE kockázatában az irányított és a nem irányított stratégiák között, minden tanulmány következetesen csökkent MACE-arányt mutatott, elsősorban a nem irányított deeszkalációs vizsgálatokban tapasztalt nagyobb betegszám miatt. Az ischaemiás eseményekre vonatkozó adatok a

deeszkalációs stratégiákat részesítették előnyben, míg a vérzések aránya változott, jelentősen eltérve Kuno és munkatársai vizsgálatainak csoportosításától, mint például a TROPICAL-ACS és a POPULAR-GENETIC, ahol az utóbbi fokozott súlyos vérzést mutatott annak ellenére, hogy az általános vérzés csökkent. genetikai tesztelésen alapuló deeszkaláció.

A kísérletek az összetett végpontokon alapuló non-inferioritásra irányultak, és a nettó klinikai előnyben jelentős javulást tapasztaltak a deeszkalációs stratégiák során, különösen a vérzésemények csökkentésében. Az irányított deeszkaláció a prasugrel magasabb használatához vezetett, ami potenciálisan magyarázza a vérzési arány kevésbé jelentős csökkenését. A nem irányított eszkaláció csökkentette a leghatékonyabban a vérzést, miközben megőrizte a hatékonyságot, de nagyobb kockázatot jelenthet az ischaemiás eseményekre. A kockázatcsökkentés mechanikus magyarázata továbbra is tisztázatlan, a betegek jobb adherenciájára és tolerálhatóságára vonatkozó spekulációk. Genetikai tesztet és PFT-t használtak a vérzés kockázatának felmérésére, de más tényezők is befolyásolhatják a vérzéseményeket. A vizsgálatok során a genetikai és thrombocytafunkciós tesztek alapján választott kezelési módok, amelyek jelentős része clopidogrelt kapott, befolyásolhatta a vérzés kimenetelét. Az egységes deeszkalációs vizsgálatok a MACE és a NACE előnyeit mutatták ki, a jelentős vérzések jelentős csökkenése nélkül, amelyet potenciálisan befolyásolhat a prasugrel hosszan tartó használata. A PFT által vezérelt deeszkaláció tendenciát mutatott a súlyos vérzés csökkentésében, ami arra utal,

hogy a PFT pontosabb kockázati előrejelzést kínálhat, mint a genetikai tesztelés.

7. Újszerű megállapítások:

A korábban említett tanulmányok eredményei alapján a legfontosabb újszerű eredmények a következőkben foglalhatók össze:

- Áttekintésünk szerint:
 - A béta-blokkolók, a thrombocytá-aggregáció gátló terápia és a glikoprotein IIb/IIIa inhibitorok javulást mutatnak a szívizom ischaemia-reperfúziós károsodásában.
- Metaanalízisünk szerint:
 - A thrombocytá-aggregáció elleni terápia deeszkalációja csökkentheti a vérzés kockázatát anélkül, hogy veszélyeztetné a MACE kockázatát, amely lényegesen alacsonyabb.
 - A P2Y12 inhibitor monoterápia és a P2Y12 gátló de-eszkalációja olyan különbségeket mutat, amelyek befolyásolhatják klinikai alkalmazásukat.
 - Az irányított deeszkalációval végzett kísérletek kevésbé kifejezett előnyöket mutattak.

- Áttekintésünk szerint:
 - Az egységes, irányítatlan eszkaláció alkalmazása a leghatékonyabb stratégia a vérzéses események csökkentésében a hatékonyság megőrzése mellett.
 - Az egyenletes, irányítatlan deeszkaláció az ischaemiás események fokozott kockázatával járhat, ami súlyos szövődményekhez vezethet, és végzetes is lehet.
 - Fontos figyelembe venni az egyéni betegtényezőket, mint például a vérzés kockázatát, a thromboemboliás kockázatot és a beteg kísérőbetegségeit, hogy kiválassza az optimális megközelítést a DAPT-csökkentéshez.

8. Szcientometria:

Tudományos közlemények:

- Összesen: **11**
- Angol nyelvű dolgozatok: **11**

Impact tényező (2024. január 18-ig az MTMT2 alapján):

- Első szerző: **9.2**
- Összesített: **36.672**

Idézetek (2024. január 18-ig az MTMT2 alapján):

- Független: **11**
- Összesített: **14**

9. Köszönetnyilvánítás:

Szeretnék köszönetet mondani mindazoknak, akik valamilyen módon hozzájárultak a disszertációban leírt munkához, és értékessé tették tudományos utazásomat.

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani PhD témavezetőimnek, Komócsi András professzornak és Szokodi István professzornak. Állandó támogatásuk, útmutatásuk és bátorításuk felbecsülhetetlen értékű volt az egész folyamat során. A kutatási javaslatom finomításának kezdeti szakaszától a disszertációm végső benyújtásáig megingathatatlan jelenlétük és gazdag bölcsességük nagyban hozzájárult tudományos fejlődésemhez. Mélységesen hálás vagyok azért a mérhetetlen hozzájárulásért, amit a fejlődésemhez tettek.

A témavezetőim mellett köszönettel tartozom kivételes labortársaimnak és osztálytársaimnak, akiknek támogatása állandó motivációt jelentett. Külön köszönet illeti Tornynos Dánielt, Lukács Rékát és Horváth Orsolyát, hogy megosztották velem tudásukat és szakértelmüket ezen a területen, együttműködésük jelentősen befolyásolta a dolgozat eredményeit.

Nagyon hálás vagyok a Stipendium Hungaricum Ösztöndíjért, amely lehetővé tette, hogy külföldön folytassam érettségít és további ismereteket szerezhettem.

Végül szeretném kifejezni legmélyebb hálámat családomnak és barátaimnak, hogy hisznek a képességeimben és támogatásomban. Az Ön bátorítása

alapvető szerepet játszott az eredményemben. Köszönet mindenért. Ezt a PhD-dolgozatot Önnek ajánlom.