

A HATÁSOS TROMBOCITA AGGREGÁCIÓ GÁTLÁS JELENTŐSÉGE SZERVÁTÜLTETÉST KÖVETŐEN

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Varga Ádám

Témavezető: Dr. Szakály Péter PhD., Med. habil.

Programvezető: Prof. Horváth Örs Péter PhD., DSc.

Doktori Iskola vezetője: Prof. Kovács L. Gábor PhD., DSc.



Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Sebészeti Klinika
2015

„A tudomány izgalmas kaland.

*Ajtókat nyitogatunk, keressük az igazságot,
s egyszerre ott van előttünk, mint mesebeli kincs,
a maga kézzelfogható, tündöklő valóságában.”*

Kosztolányi Dezső

1. TARTALOMJEGYZÉK

1. TARTALOMJEGYZÉK	1
2. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
3. BEVEZETÉS	5
4. CÉLKITŰZÉSEK	7
5. A VESE- ÉS A SZIMULTÁN VESE-HASNYÁLMIRIGY TRANSZPLANTÁCIÓ, VALAMINT SZÖVŐDMÉNYEIK	9
5.1. A vesetranszplantációk hosszú távú szövődményei	9
5.2. A szimultán hasnyálmirigy-veseátültetés jellegzetességei	19
6. SAJÁT BETEGANYAGUNK ELEMZÉSE A RIZIKÓFAKTOROK TÜKRÉBEN	22
6.1. Célkitűzés	22
6.2. Beteganyag és módszer	22
6.3. Eredmények	23
6.4. Megbeszélés	26
7. TROMBOCITA AGGREGÁCIÓ GÁTLÁS ÉS REZISZTENCIA KIALAKULÁSA	29
7.1. Bevezetés	29
7.2. Célkitűzések	30
7.3. Trombocita aggregáció gátlás napjainkban	30
7.4. Az aggregáció gátlással kapcsolatos klinikai vizsgálatok	34
7.5. A trombociták funkcióinak vizsgálata, az aggregáció gátlás hatékonyságának monitorozása	35
7.6. Az acetil-szalicilsav- és a klopidogrel-rezisztencia	38
7.7. Beteganyag és módszer	41
7.8. Eredmények	42
7.9. Megbeszélés	44

8. AZ ACETIL-SZALICILSAV ÉS A KLOPIDOGREL REZISZTENCIA LEHETSÉGES OKAI	45
8.1. Bevezetés	45
8.2. Célkitűzés	49
8.3. Beteganyag és módszer	49
8.4. Eredmények.....	51
8.5. Megbeszélés.....	53
9. MEGOLDÁSI LEHETŐSÉGEK A TROMBOCITA AGGREGÁCIÓ GÁTLÓKKAL SZEMBENI REZISZTENCIÁRA	54
9.1. Bevezetés	54
9.2. Célkitűzések.....	57
9.3. Beteganyag és módszer	57
9.4. Eredmények.....	58
9.5. Megbeszélés.....	59
10. A TRANSZPLANTÁCIÓ UTÁNI KARDIOVASZKULÁRIS MORTALITÁS ÉS MORBIDITÁS FELMÉRÉSE	61
10.1. Bevezetés	61
10.2. Célkitűzés	61
10.3. Beteganyag és módszer	61
10.4. Eredmények.....	63
10.5. Megbeszélés.....	65
11. ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA	68
12. KÖZLEMÉNYEK ÉS ELŐADÁSOK JEGYZÉKE	69
13. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	77
14. IRODALOMJEGYZÉK	78

2. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACE	angiotenzin konvertáló enzim
ADP	adenozin-difoszfát
ACS	akut koronária szindróma
AMI	akut miokardiális infarktus
ARB	angiotenzin receptor blokkoló
ASA	acetyl-szalicilsav
ASA-NR	acetyl-szalicilsavra nem rezisztens
ASA-R	acetyl-szalicilsavra rezisztens
ATP	adenozin-trifoszfát
BMI	Body Mass Index
cAMP	ciklikus adenzin-monofoszfát
CAN	krónikus allograft nefropátia
CAPRIE	Trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events
cGMP	ciklikus guanozin-monofoszfát
CI	konfidencia intervallum
CLOP-NR	klopidogrelre nem rezisztens
CLOP-R	klopidogrelre rezisztens
CMV	Cytomegalovírus
COX	ciklooxygenáz
CRP	C-reaktív protein
CYP	citokrom P
EBCT	Electron Beam Computerized Tomography
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GFR	glomeruláris filtrációs ráta

GP	glikoprotein
HbA _{1c}	hemoglobin A _{1c}
HDL	High Density Lipoprotein
HMG CoA	3-hidroxi-3-metilglutaril-koenzim A
ITGA	integrin-alfa gén
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LDL	Low Density Lipoprotein
NODAT	New Onset Diabetes Mellitus After Transplantation
NS	nem szignifikáns érték
OR	Odds Ratio
PAF	Platelet-Activating Factor
PAR1	Protease-Activated Receptor 1
PCI	perkután koronária intervenció
PFA	Platelet Function Analyzer
PPP	Platelet Poor Plasma
PRP	Platelet Rich Plasma
ROTEM	Rotational Thromboelastometry
RSV	Respiratory Syncytial Virus
S	szignifikáns érték
SPK	Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation
SRAR	Steroid Resistant Acute Rejection
TEG	Thromboelastography
TRITON	Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel
TXA ₂	tromboxán A ₂
vWF	von Willebrand faktor

3. BEVEZETÉS

A szervátültetés története, szervek és testrészek egyik emberből, másik emberbe, vagy állatból emberbe történő átvitele évezredekre nyúlik vissza. Az egyik legkorábbi és talán a legismertebb történet Szent Kozmárról és Szent Damjánról szól, akik a II. században egy templomszolga levágott lábát egy halott lábával pótolták. A történetet több festményen is megörökítették, illetve a korabeli orvosokat a mai orvosok, sebészek védőszentjeiként tisztelik.

A veseátültetések 20. századi történetében pécsi születésű kutató, orvos is szerephez jutott. Ullmann Imre (Emerich Ullmann) Bécsben számos állatkísérletben végzett sikeres veseátültetést, azonban az 1902-es próbálkozása, mely során egy vesebeteg nőbe kecske vesét ültetett, sikertelenül végződött (1, 2).

A sikerrel és biztonsággal végezhető veseátültetések csak az 1960-as, 1970-es években kezdődtek. Az első sikeres veseátültetés Murray és munkatársainak nevéhez fűződik, akik 1954. december 23-án Bostonban egypetűjű ikerpár tagjai között végeztek transzplantációt (3). A szervátültetés fejlődéséhez szükség volt az érvarrat technikák részletes kidolgozására, a vese eltávolítás, illetve beültetés módszerének kísérletes kidolgozására, megoldást kellett találni az immunológiai kérdésekre, de biztosítani kellett a beavatkozás jogi és etikai hátterét is.

Az eljárás következő fellendülését az immunszuppresszió fejlődése indította el. A kezdetben alkalmazott teljes test besugárzás, illetve a nagy dózisu szteroid monoterápia

ugyan 1962-től kiegészült az azatioprinnel, de az igazi áttörést a ciklosporin klinikai bevezetése hozta meg (4-5).

Ma már mind a műtéti technika, mind az immunszuppresszió és a műtét sikeréhez vezető kiegészítő vizsgálatok (pl. az immunológiai tipizálás) olyan szintre fejlődtek, hogy a transzplantációk hosszú távú sikerét elsősorban nem ezek a tényezők határozzák meg. A poszttranszplantációs szövődmények között vezető helyen a szív- és érrendszeri betegségek, az infekciók, illetve a daganatos kórképek állnak (6). Ebből következik, hogy a hosszú távú eredmények javítása ezeknek a betegségeknek a prevencióján alapul.

A korszerű immunszuppresszióknak köszönhetően a graftok és a betegek túlélése kedvezőbb is lehetne, mint amit jelenleg elérhetünk. Ugyanakkor a műtetre kerülő betegek átlag életkora folyamatosan növekszik, ezért a jövőben a hosszú távú túlélés csökkenése is várható. Az igény és a realitás közti paradox kettősség nagy mértékben meg fogja határozni a szervátültetés jövőjét.

4. CÉLKITŰZÉSEK

Kutatásomban a vesetranszplantációk, illetve a kombinált hasnyálmirigy- és veseátültetések utáni vezető, kardiovaszkuláris szövődményeket, a halálozás előfordulási gyakoriságát és megelőzésének lehetőségét vizsgáltam.

1. Irodalmi áttekintést nyújtok a vese- és a szimultán hasnyálmirigy-veseátültetés (simultaneous pancreas-kidney transplantation, SPK) szövődményeiről, hosszú távú eredményeiről.

Célom volt klinikánk betegei között a konvencionális kardiovaszkuláris rizikófaktorok felmérése, illetve azok összehasonlítása az átlag populációs értékekkel.

2. Áttekintem a kardiovaszkuláris prevenció egyik alapjául szolgáló trombocita aggregáció gátlás lehetőségeit. Bemutatom a terápia hatékonyságának megítélésére irányuló vizsgálatokat, különös hangsúlyt fektetve a saját kutatásomban is alkalmazott optikai aggregometriára.

Jól ismert a trombocita aggregáció gátlókkal szembeni rezisztencia jelensége, ezért kutatásomban felmérem az acetil-szalicilsavval (acetyl-salicylic acid, ASA), illetve a klopidogrellel szembeni rezisztencia előfordulását transzplantált betegeink körében. A kapott eredményeket összehasonlítom egy pozitív kardiovaszkuláris anamnézissel rendelkező betegcsoport eredményeivel.

3. A rezisztenciát eredményező, irodalomban ismert általános tényezők mellett a beteganyag speciális változóit felhasználva elemzem a rezisztencia kialakulásának okát.

4. Az irodalmi ajánlásoknak megfelelően, rezisztencia kialakulása esetén módosítjuk a preventív kezelést, majd ismételt vizsgálattal ellenőrizzük annak hatékonyságát.

5. A kutatás kezdete előtti kardiovaszkuláris halálozást és szövődményeket hasonlítom össze az irodalomban fellelhető adatokkal, illetve azzal az időszakkal, amióta a betegek folyamatos aggregometriai vizsgálaton vesznek részt. Az eredményeket egy kardiovaszkuláris szempontból pozitív anamnézissel rendelkező kontroll csoport adataival is összevetem.

A dolgozatomban a köznyelvben elfogadott orvosi kifejezések magyar alakját, egyébként latin helyesírást alkalmaztam.

5. A VESE- ÉS A SZIMULTÁN VESE-HASNYÁLMIRIGY TRANSZPLANTÁCIÓ, VALAMINT SZÖVŐDMÉNYEIK

5.1. A vesetranszplantációk hosszú távú szövődményei

A krónikus veseelégtelenség progressziójában számos tényező közrejátszik: diabétesz mellitusz, hipertónia, diszlipidémia és dohányzás (7). Annak ellenére, hogy a vesepótló kezelések (hemodialízis, peritoneális dialízis) szinte napról napra fejlődnek, bizonyított, hogy a beteg életminősége és túlélése szempontjából, valamint költséghatékonyság tekintetében is a veseátültetés a legjobb kezelés (8,9).

Egy 17 évre visszatekintő vizsgálat adatai alapján az 1, 5 és 10 éves túlélés szignifikánsan magasabb a transzplantált betegek körében, mint a hemodialízis kezelésben részesülőknél: 95,2, 88,0 és 78,8% vs. 90,6, 62,7 és 39,8% (10).

A veseátültetés jól kiforrott műtéti technikája miatt ma már ritkán számolhatunk ebből az okból adódó szövődményekkel. A műtét után jelentkező komplikációk túlnyomó többsége a hozott betegségekre, illetve az átültetést követően kialakult immunológiai reakciókra és az immunszuppresszióra vezethető vissza. A hosszú távú eredményeket alapvetően meghatározza a donorszerv eredete (cadaver vs. élődonor), a műtét, a posztoperatív szakban kialakult szövődmények és az utógondozás.

A hosszú távú szövődmények áttekintése során arra keresem a választ, hogy az egyes szövődmények milyen gyakoriságban fordulnak elő, illetve ez milyen mértékben befolyásolja a hosszú távú eredményeket.

A transzplantációt követően alkalmazott immunszuppresszív terápia miatt kézenfekvőnek tűnne, hogy az infekciók és a daganatok fordulnak elő leggyakrabban. Ez azonban nem helytálló gondolat. Matas és munkatársainak kutatása, melyben 2202 vesetranszplantáltat vizsgáltak több mint 10 éven keresztül, a következő főbb halálozási okokat tárta fel:

- kardiovaszkuláris okok: 35% illetve 38% (élő és cadaver donorok esetén)
- daganatos megbetegedések: 29% és 22%
- infekciók: 13% és 9% (11).

5.1.1. Kardiovaszkuláris szövődmények

Kardiovaszkuláris rizikófaktorok általánosságban

Moghimi és mtsai a fokozott kardiovaszkuláris rizikóra hajlamosító tényezőket keresték. Megállapították, hogy a főbb rizikófaktorok, mint a dohányzás, diabétesz mellitusz, magasvérnyomás, diszlipidémia, elhízás és egyes nem befolyásolható tényezők, mint a kor, nem, genetikai hajlam ebben a betegcsoportban is jelentős szerepet játszanak (12).

<i>Rizikófaktor</i>	<i>Átlag népesség (%)</i>	<i>Vesetranszplantáltak (%)</i>
Magasvérnyomás	21-26	70-85
Össz-koleszterin > 6,2 mmol/l	20	60
LDL-koleszterin > 3,36 mmol/l	40	60
HDL-koleszterin < 0,90 mmol/l	15	15
Triglicerid > 2,26 mmol/l	15	35
Lipoprotein-a > 1,07 μmol/l	15	25

1. táblázat: A tradicionális kardiovaszkuláris rizikófaktorok előfordulása vesetranszplantáltaknál (13)

Fazelzadeh és mtsai szintén összehasonlították a transzplantáció előtt és után meglévő kardiovaszkuláris rizikófaktorokat. A magasvérnyomás előfordulása 67%-ról 86%-ra, a diabétesz mellitusz 7%-ról 16%-ra, az obezitás 26%-ról 48%-ra növekedett, valamint szignifikáns mértékben emelkedett a szérum LDL-koleszterin érték is (14).

Nem szabad megfeledkeznünk a transzplantáció előtt kialakult, és potenciálisan kardiovaszkuláris halálhoz vezető érelváltozások gyakoriságáról. Egy tanulmány szerint a krónikus vesebetegségben szenvedők 42%-ának halálát valamilyen szív-érrendszeri betegség okozza. A poszttranszplantációs első évben a betegek 4,6%-a halt meg és a halálozás vezető okai szív- és érrendszeri történések voltak (27%). A krónikus vesebetegek további, nem szokványos rizikófaktorokkal is rendelkezhetnek, melyek a transzplantáció után is lényegesek lehetnek például az ateroszklerózis progressiója miatt: mikroalbuminuria, hiperurikémia, a kalcium és foszfor-egyensúly zavaraival összefüggő fokozott kalcifikáció, gyulladások és hiperhomociszteinémia. A szerzők kiemelik a veszélyeztetett betegek kardiológiai gondozását (15).

Szív-érrendszeri szövődmények

Karthikeyan és mtsai kifejezetten a szívkoszorúér betegségek előfordulását vizsgálták veseelégtelenségben szenvedőknél és arra jutottak, hogy ennek incidenciája 24% (fiatal, nem diabéteszes betegeknél) és 85% (idősebb, folyamatosan hemodializált és diabéteszes betegeknél) közötti (15).

De Loach és mtsai az aorta és a koronáriák meszesedését mérték fel 112 vesetranszplantáltnál. Közismert, hogy ezeknek az ereknek a meszesedése összefüggésben van a különböző kardiovaszkuláris események bekövetkezésének valószínűségével, így markerként használható. EBCT vizsgálattal a páciensek 34%-ánál találtak szignifikáns aortameszesedést és 31,3%-ban aorta- és koronáriameszesedést

párhuzamosan. Főleg idősebbekben és hosszabb ideig dializáltakban volt megfigyelhető a fokozott kalcifikáció. A kardiovaszkuláris események előfordulása azoknál a betegeknél, akiknél aortameszesedést találtak, 23,7%-os volt, míg a meszesedés nélküli csoportban 4,1%-os. A halálozás is magasabb volt az előbbi csoportban (15,8% vs. 5,4%), de ez statisztikailag nem volt szignifikáns különbség (16).

A trombociták lehetséges szerepe

A kardiovaszkuláris szövődmények gyakoribb előfordulásával kapcsolatosan két vizsgálatban is a trombociták reaktivitását és turnoverét elemezték. Zanazzi és Cesari munkacsoportjai bebizonyították, hogy a transzplantált betegeknél nagyobb a retikulált trombociták aránya, tehát a trombopoezis fokozott. Az, hogy ezen éretlen alakok aktívabbak, mint az érett trombociták, már régóta ismert tény (17). Arra is rámutattak, hogy a transzplantált betegcsoportnál a fentiekén kívül a von Willebrand faktor szintje is magasabb, illetve ASA-terápiával ez a fokozott reaktivitás csökkenthető (18).

Az antikoagulációs és a trombocita aggregáció gátló terápia számos előnye mellett veszélyeket is rejt magában, hiszen könnyen vérzéses szövődmények alakulhatnak ki mind a műtét közben, mind a műtétet követően. Egy az USA-ban végzett tanulmányban ezeket a komplikációkat vizsgálták meg. A 327 beteget három csoportra osztották, az első csoport preoperatív, a második posztoperatív kezelést, a harmadik semmilyen kezelést nem kapott. A posztoperatív heparin infúzió növelte a reoperációk és műtét utáni transzfúziók számát. Azoknál a betegeknél, akiknél az aktivált parciális tromboplastin idő meghaladta a 80 másodpercet, szignifikánsan több volt a vérzéses szövődmények előfordulása (19).

A metabolikus szindróma lehetséges szerepe

Nem meglepő, hogy Adeseun és mtsai azon recipienseknél, akik metabolikus szindrómában szenvedtek, nagyobb arányban találtak koronáriameszesedést, hiszen náluk a rizikófaktorok száma is több. Figyelemre méltó, hogy a transzplantáció időpontjában 55,4% volt a metabolikus szindróma előfordulása, majd a műtét után három hónappal 38,3%-ra csökkent és újabb 3 hónap múlva az arány 49,4%-ra nőtt. A szív-érrendszeri halálozás kockázatának csökkentése érdekében rendkívül fontos a betegek metabolikus állapotának folyamatos követése, illetve szükség szerinti rendezése (20).

A metabolikus szindróma együtt jár a hemoreológiai és hemosztazeológiai paraméterek megváltozásával is: poliglobulia, a fibrinolitikus rendszer csökkent és az alvadási rendszer fokozott működésű, emelkedett a hemoglobin koncentráció, a hematokrit érték és a vérvizkozitás is. Sidó és mtsai metabolikus szindrómában szenvedő betegeknél bizonyították, hogy a trombocita gátló kezelés kevésbé hatékony, mint az átlag populációban, ezért és az előbbi felsorolásban szereplő okok miatt ezeknél a betegeknél nagyobb arányban figyelhetők meg trombotikus események (21).

Az obezitás lehetséges szerepe

Lentine és mtsai retrospektív vizsgálattal 67 591 transzplantátnál vetették össze az obezitás és a szívelégtelenség előfordulását a transzplantáció előtt és után. A krónikus szívelégtelenség előfordulása a várólistán lévő betegeknél elérheti az 57,4%-ot is 3 év várólistán tartózkodás után. A normál testsúlyú pácienseknél a szervátültetés után a szívelégtelenség kockázata 54%-kal csökkent, szemben az obez betegeknél, ahol ez 32%. A szerzők megállapításai szerint az obezitás csökkenti a transzplantáció hosszú távú előnyös hatását (22).

Az obezitás más szempontból is negatívan befolyásolja a transzplantációk eredményeit. Növeli a korai időszakban alkalmazott szuportív művesekezések számát a késői graftindulás miatt, illetve rontja a hosszútávú graft- és betegtúlélési eredményeket is. Nicoletto és mtsai igazolták, hogy mind az össz-mortalitást, mind a kardiovaszkuláris mortalitást növeli az obezitás (23).

A magasvérnyomás lehetséges szerepe

Önálló rizikófaktoraként betöltött szerepét külön is tanulmányozták. Transzplantáció után több változó is befolyásolja a vérnyomás alakulását: a donor kora és magasvérnyomása, az akut rejeckció, a krónikus allograft nefropátia, a visszatérő glomerulonefritiszek, a saját vesék renintermelése, a graft artéria sztenóziisa, az immunszuppresszió (kortikoszteroidok, calcineurin-inhibitorok). A magasvérnyomás megfelelő kezelése nagyban csökkenti a halálozást (24).

Az immunszuppresszív szerek lehetséges szerepe

Az immunszuppresszió gyógyszerei közül a kortikoszteroidok egyrészt nátrium retencióhoz vezetnek, másrészt megnövelik az endothelin-1-gyel és az angiotenzin II-vel szemben az érzékenységet, ami az ér-ellenállás növekedéséhez vezet. A calcineurin-inhibitorok (ciklosporin A, tacrolimus) is több ponton befolyásolják a vérnyomást: csökkentik a vese vérátáramlását és a glomeruláris filtrációs rátát, növelik a szimpatikus tónust, növelik a vese ereinek rezisztenciáját és a nátrium retenciót. A két gyógyszer együttes alkalmazásakor 50-80%-ban figyelhető meg magasvérnyomás. A gyógyszerek kiválasztásánál és adagolásánál ezt a szempontot is figyelembe kell venni (24). Érdekes adat, hogy a magasvérnyomás kezelésére használt egyik kalcium-csatorna-blokkoló csoport (dihydropiridinek), növelte az iszkémiás szívbetegségek előfordulását (25).

In vitro elektromos impedancián alapuló módszerrel vizsgálták a különböző immunszuppresszor gyógyszerek trombocita aggregációra kifejtett hatását. Az aggregációt szignifikánsan növelte a ciklosporin, míg a tacrolimus, az azatioprin és a mikofenolát-mofetil csökkentette (26).

Ezek a gyógyszerek más módon is fokozhatják a szív-érrendszeri betegségek kialakulását. Megfigyelték, hogy legtöbbjük (ciklosporin, sirolimus, prednizolon) növeli a lipidszintet, míg mások (tacrolimus, szteroid) a glükóz-anyagcsere zavarát okozhatják (27).

Egyéb tényezők lehetséges szerepe

Egy vizsgálatban rizikófaktorként nevezték meg az emelkedett CRP és homocisztein szintet is, melyekkel jól becsülhető a szív-érrendszeri szövődmények előfordulásának kockázata (28).

Nem transzplantáltak körében már régóta ismert, hogy a Cytomegalovírus (CMV) infekció és a koronáriabetegségek között összefüggés van. Patológiai vizsgálatokban is igazolták, hogy a koronáriarendszer ateromatózus plakkjainak többségében kimutatható a vírus. Humar és mtsai 1859 vesetranszplantált beteg körében végzett vizsgálata megállapította, hogy a CMV-fertőzött betegeknél szignifikánsan nagyobb arányban fordulnak elő különböző szív-érrendszeri betegségek, úgymint az aritmiák, a pangásos szívelégtelenség vagy az érelzáródások (29).

Az általános és speciálisan a vesebetegségben szenvedőkre, illetve vesetranszplantáltakra jellemző kardiovaszkuláris rizikófaktorokat a 2. táblázatban foglaltam össze.

magasvérnyomás (recipiens és donor)	hiperurikémia
diabétesz mellitusz	kalcium-foszfor homeosztázis zavara
hiperlipidémia	gyulladásos betegségek
obezitás	hiperhomociszteinémia
magas életkor (recipiens és donor)	fokozott trombopoezis
nem	poliglobulia
genetikai hajlam	fokozott véralvadás
mikroalbuminuria	csökkent fibrinolitikus aktivitás
urémia	emelkedett hemoglobin koncentráció
kevésbé hatékony trombocita gátló kezelés	megnövekedett vérvizkozitás
graft artéria sztenózis	magasabb hematokrit
immunszuppresszió	akut rejekció
emelkedett CRP-szint	krónikus allograft nefropátia
Cytomegalovírus infekció	metabolikus szindróma

2. táblázat: Kardiovaszkuláris rizikófaktorok

5.1.2. Infekciók

A különböző fertőzések megelőzése és leküzdése a mai napig kihívást jelentenek a transzplantációt követően. A műtét után a típusos posztoperatív fertőzések, mint a tüdőgyulladás, a sebfertőzés és a hólyagkatéter okozta szepszis jelentenek problémát.

A leggyakoribbak mégis a húgyúti fertőzések. A transzplantáció utáni 1 évben csaknem a betegek harmadánál számolhatunk velük (30). Az esetek többségében aszimptomatikus bakteriuria alakul ki, de a betegek közel 5%-ában uroszepszis fejlődik ki (31).

Opportunista megbetegedések bármikor kialakulhatnak, jellemzően az első három hónapban, amikor a legerősebb az immunszuppresszív kezelés.

A vírusok közül leggyakoribb a Cytomegalovírus előfordulása, 34-55% közé tehető, lázzal, rossz közérzettel és leukopéniával jár. Az Epstein-Barr vírus is gyakori, fontos szerepet tölt be a poszttranszplantációs limfoproliferatív betegségek kialakulásában. Egyéb vírusok, melyek szintén infekciókhoz vezethetnek: különböző herpeszvírusok, adenovírusok, RSV, rhinovírusok, parainfluenzavírusok. Számos kutatás foglalkozik a transzplantáció utáni BK poliomavírus reaktivációval, mely nefropátiához vezet (32). A transzplantáltak közötti előfordulása 1 és 10% között van és a fertőzés 50 és 80%-ban a graft funkcióvesztéséhez vezethet (33-35).

Vírusok mellett a gombás fertőzések is nagyobb arányban fordulnak elő (candida, aspergillus) (36).

5.1.3. Daganatok

Több tényező is szerepet játszhat a daganatok nagyobb prevalenciájában: így például a poszttranszplantációs virális infekciók vagy az immunszuppresszió általános hatása.

A leggyakrabban előforduló malignitások a bőr és ajakrákok, a poszttranszplantációs limfoproliferatív elváltozások, a vese karcinóma, a Kaposi-szarkóma, a cervix karcinóma, az anogenitális rákok, a hepatobiliaris karcinóma és a különböző szarkómák (37). Egy retrospektív vizsgálatban a daganatok incidenciáját 1,8%-osnak találták 1 évvel, 4%-osnak 5 évvel és 14,2%-osnak 10 évvel a transzplantáció után (38).

5.1.4. Csontbetegségek

A csontok megbetegedéseinek oka a krónikus veseelégtelenség folyamán kialakult hiperparatireózis következtében létrejött oszteodisztrófia, az immunszuppresszív terápia, a glükokortikoidok, a csökkent oszteoblaszt szám és a károsodott mineralizáció. Ezen tényezők miatt növekedhet a csonttörések előfordulása, akár aszeptikus csontnekrózis is kialakulhat (39).

A fentiek miatt javasolt a páciensek szérum kalcium- és foszfor- szintjének monitorozása. A megelőzés fő eszközeinek a calcitriolt és a biszfoszfonátokat tartják (40).

5.1.5. Renovaskuláris szövődmények

A renovaskuláris szövődmények a veseátültetések 1-3%-ában fordulnak elő. Leggyakoribb a transzplantált vese artériájának szűkülete, megtöretése, illetve aneurizma, vagy álaneurizma kialakulása (41).

Aktas és mtsai összesen 1843 veseátültetés adatait tekintették át. Legnagyobb arányban az arteria renalis szűkületét, illetve az arteria és a vena renalis megtöretését találták. (42).

5.1.6. Urológiai szövődmények

Az urológiai szövődmények között előfordulhat az uréter elzáródása, szűkülete, varratelégtelensége, a transzplantált vese ruptúrája, veziko-ureterális reflux és a kőbetegség. Ezek intervencionális vagy sebészi megoldást kívánnak (43). Összesen 2671 vesetranszplantált beteg közül Berli és mtsai 51 esetben találtak az uréterrel kapcsolatos szövődményt, melyek többsége (49%) uréter sztenózis volt (44).

Az urológiai szövődmények időben történő felismerése és adekvát megoldása esetén nem befolyásolják a szervátültetés hosszú távú eredményeit (45).

5.1.7. Cukorbetegség

A veseátültetés után újonnan jelentkező diabétesz mellitusz (NODAT) az egyik leggyakoribb metabolikus szövődmény. A recipiensek csaknem negyedénél jelentkezik és azon kívül, hogy növeli a szív-érrendszeri kockázatot, a graft túlélésére is negatív hatással van. Egy átfogó vizsgálat azt találta, hogy nem transzplantált populáció diabétesz rizikófaktorain kívül, a betegség kialakulásáért felelős lehet a hepatitisz C fertőzés és az alkalmazott immunszuppresszív kezelés (46).

Behzad és mtsai metaanalízise során 1389 vesetranszplantált pácienszt vizsgáltak és egyértelműen bizonyították a Cytomegalovirus infekció predisponáló szerepét (47).

Hjelmesaeth és mtsai külön vizsgálták a NODAT és a kardiovaszkuláris történések összefüggését. A Norvég Veseregiszter adatai alapján megállapították, hogy 8 évvel a vesetranszplantáció után a kardiális okból bekövetkező halál és a nem halálos miokardiális infarktus előfordulása 7%-os a nem diabéteszes, míg 20%-os a NODAT betegeknél. A túlélésnél is szignifikáns eltérést találtak: a 8 éves túlélés 80%-os volt a nem diabéteszeseknél és 63%-os a diabéteszes csoportnál (48).

5.2. A szimultán hasnyálmirigy-veseátültetés jellegzetességei

Az 1-es típusú diabétesz mellitusz a gyermekkorban előforduló egyik leggyakoribb olyan krónikus betegség, amely az életkilátásokat alapvetően meghatározza. A kutatások szerint, ha a betegség előfordulása a mai trendeknek megfelelően növekszik, akkor 2020-ra az 5 évnél fiatalabb gyermekek között megduplázódik, a 15 évnél fiatalabbak között 70%-kal nő az érintettek száma (49).

A betegség helyes kezelése kiemelt fontosságú, mivel ennek hiányában súlyos szövődmények alakulhatnak ki: mikrovaszkuláris károsodások, mint a retinopátia, neuropátia és nefropátia és makrovaszkuláris károsodások, amelyek érintik a cerebrovaszkuláris rendszert, a koronáriarendszert és a perifériás érrendszert is (50, 51). Ezekért a szövődményekért legnagyobb részben a csökkent inzulin kiválasztás miatti hiperglikémia a felelős.

Az 1-es típusú diabétesz halálozási aránya igen magas, 20 évvel a betegség után 13%-os (52). A betegség egyik gyakori szövődménye a végstádiumú veseelégtelenség, mely kezdetben mikroalbuminuriával jelentkezik, majd a proteinuria mértéke folyamatosan nő, és később a beteg valamilyen vesepótló kezelésre szorul (53, 54).

A szimultán hasnyálmirigy- és veseátültetést annál a betegnél indokolt elvégezni, aki 1-es típusú diabétesz mellitusban szenved és urémiás vagy preurémiás stádiumban van (szérum kreatinin értéke kétszerese a normál felső értéknek). A kombinált szervátültetés eredményei szignifikánsan jobbak, mint a művese kezelés, illetve a szoliter veseátültetés eredményei.

A beavatkozás a betegek életminőségét több ponton javítja: megszűnik a rendszeres dialízis miatti többszörös kiszolgáltatottság, csökkenti a cukorbetegség okozta szövődmények előfordulását, beleértve a hipo- és hiperglikémiás epizódokat, csökkennek a diétás restriktciók, a beteg nem szorul szoros vércukor-ellenőrzésre (55, 56). Smith és mtsai összehasonlították a pre- és poszttranszplantációs mentális és fizikai állapotra vonatkozó adatokat és szignifikánsan jobb eredményeket regisztráltak a műtét után 2 évvel (57).

Fontos figyelembe venni a műtét utáni szövődményeket, hiszen ezek lehetőség szerinti megelőzésével és kezelésével az eredmények tovább javíthatók. Rogers és mtsai 156

transzplantáció eredményét elemezték két fő szempont szerint: mik voltak a pankréász és mik a vese graftok elvesztésének okai. A hasnyálmirigy esetében a legtöbb graftvesztés a korai és késői trombózis okozta, de rejekció és infekció miatt is vesztek el szerveket. A vesére nézve a graftvesztés vezető oka a krónikus allograft nefropátia volt, de itt is jelentős arányban fordult elő infekció, graft-trombózis és akut rejekció (58). Grochowiecki és mtsai 112 szimultán műtéten átesett beteget vizsgáltak. Egy évvel a transzplantáció után a betegek 74%-a rendelkezett működő pankréász grafftal. A szövődeményeket 60 napos periódusban vizsgálták. A pankréász graftektómia leggyakoribb oka (35,9%) a grafftrombózis volt (59).

Ugyanez a munkacsoport egy másik közleményében a transzplantált vesére vonatkozó adatokat is felmérte. 91%-ban működött a vese 1 évvel a műtét után is. A graft nefrektómiák leggyakoribb oka az infekciók és a grafftrombózisok voltak, mindkét szövődemény 28,6%-ban fordult elő (60). Sollinger és mtsai 1000 transzplantáción átesett beteget vizsgáló tanulmánya szerint az 5, 10 és 20 éves túlélés 89, 80 és 58%-os volt (61).

Jól ismert, hogy a diabéteszes és a dializált betegek fő haláloki tényezői is a kardiovaszkuláris betegségek, ezen belül a koronáriabetegség a főszerep. Tehát nem meglepő, hogy szimultán transzplantáció után is, a működő graftokkal történő halálozás fő okai a szív- és érrendszeri betegségek. Öt évvel a műtét után az újkeletű cerebrovaszkuláris betegségek 33%-ban, a koronáriabetegségek 41%-ban és a perifériás érbetegségek szintén 41%-ban fordulnak elő a Biesenbach által tanulmányozott csoportban. 10 év után ezek az adatok enyhén még emelkedtek is, a fenti sorrendet tartva: 41, 50, 50%-ra (62).

6. SAJÁT BETEGANYAGUNK ELEMZÉSE A RIZIKÓFAKTOROK TÜKRÉBEN

6.1. Célkitűzés

A vizsgálat megkezdése előtti időszakban klinikánkon szervátültetésben részesült betegek halálozási okának felmérése. A vizsgálat megkezdése után transzplantációra kerülő betegek kardiovaszkuláris rizikótényezőinek felmérése. A vesetranszplantációban, illetve a kombinált hasnyálmirigy-vesetranszplantációban részesült betegek eredményeinek elemzése, illetve kardiovaszkuláris betegségre predisponáló rizikófaktorok elemzése.

6.2. Beteganyag és módszer

Első lépésben az 1993. szeptember 3. és 2009. február 28. között klinikánkon szervátültetésben részesült 586 beteg halálozási okait mértem fel saját elektronikus dokumentációnk adatai alapján.

Ezután a 2009 márciusában kezdődő és 2013 decemberében végződő vizsgálatba a PTE KK Sebészeti Klinikáján valamennyi szervátültetésben részesült beteget beválasztottam, akinél valamilyen trombocita aggregáció gátló kezelést alkalmaztunk a műtétet követően. Adataikat a 3. táblázatban foglaltam össze.

Vesetranszplantáltak	
Összesen	254
Férfi	154
Nő	100
Átlag életkor	53,87±13,0 év
Kombinált hasnyálmirigy-vesetranszplantáltak	
Összesen	32
Férfi	22
Nő	10
Átlag életkor	47,35±8,57 év

3. táblázat: A vizsgálatban résztvevő betegek adatai

A kardiovaszkuláris rizikófaktorok felméréséhez a PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézetében a következő paraméterek kerültek meghatározásra: vesefunkció, éhomi glükóz, HbA_{1c}, össz-koleszterin, triglicerid, hemoglobin koncentráció, hematokrit, trombocitaszám, vizeletvizsgálat.

Transzplantációs szakrendelésen mértük a betegek vérnyomását, valamint testsúlyát, testmagasságát, melyekből kiszámítottuk a BMI értéküket. Személyes kikérdezés alapján felmértük a dohányzók arányát. Egyéni nyilvántartási lapjuk alapján összesítettük a gyógyszerelésüket, illetve kísérő betegségeiket.

Az adatokat a laboratóriumi normálértékekkel, illetve a magyar lakosság átlagértékeivel vetettem össze.

6.3. Eredmények

Klinikánkon az 1993 és 2009 közötti időszakban a szervátültetésben részesülő betegek halálát legtöbb esetben valamilyen szív- és érrendszeri betegség okozta. Ezeket követte az infekciók és a malignómák előfordulása. (4. táblázat)

Mortalitási ok	Betegszám
Szív- és érrendszeri betegség	65 (11,09%)
Infekció	36 (6,14%)
Daganatos betegség	12 (2,04%)
Egyéb ok (baleset, szuicidum, sebészeti szövődmény stb.)	9 (1,53%)

4. táblázat: Halálozási okok szervátültetett betegeink között (1993-2009)

Külön-külön összegeztem a veseátültetésen és a kombinált műtéten átesett betegek adatait. (5. és 6. táblázat)

Vesetranszplantált betegeink között a cukorbetegség előfordulása 6,3%-os (16 beteg). Az átlagos éhomi vércukorérték 6,07 mmol/l, a BMI érték 26,37 kg/m² volt. A vizsgált páciensek közül 19 vallotta magát dohányzónak (7,48%). Emelkedett triglicerid szintet a jelenlegi szakmai ajánlások alapján 1,7 mmol/l érték felett, emelkedett összkoleszterin szintet 5,2 mmol/l érték felett véleményyeztünk. Így a hipertrigliceridémia előfordulása 54,33%-os, a hiperkoleszterinémiaé 46,46%-os volt. Antilipid kezelésben betegeink 28,35%-a részesült. Az átlagos trombocita szám, hematokrit és hemoglobin koncentráció a normál tartományban voltak. A betegek közül 94,48%-nál lehetett 140/90 Hgmm feletti vérnyomásértékeket regisztrálni.

A kombinált hasnyálmirigy- és vesetranszplantáltak mindegyikénél fennáll az 1-es típusú diabétesz mellitusz, hiszen ez a műtéti indikáció. Átlagos vércukorértékük 5,88 mmol/l volt. Testtömeg index meghatározásuk eredménye 28,24 kg/m² volt. Összesen 1 beteg nyilatkozott úgy, hogy rendszeresen dohányzik (3,13%). Mind emelkedett triglicerid-szint, mind koleszterin-szint 28,13%-ban fordult elő. Antilipid terápiában

18,75% részesült. A laborértékekben 283,28±91,69 G/l trombocita számot, 0,394±0,67-es hematokritot és 125,59±19,98 g/l-es hemoglobin-szintet regisztráltunk. Hipertónia 30 beteget érintett.

	<i>Vese</i>	<i>SPK</i>	<i>Átlag populáció</i>
diabétesz mellitusz (%)	6,3	N.A.	7,47
BMI (kg/m²)	26,37	28,24	-
dohányzás (%)	7,48	3,13	19
emelkedett triglicerid szint (%)	54,33	28,13	40
emelkedett koleszterin szint (%)	46,46	28,13	66
antilipidémiás kezelés (%)	28,35	18,75	~6

5. táblázat: Kardiovaszkuláris rizikófaktorok előfordulása transzplantáltaknál az átlag populációhoz viszonyítva

	<i>Vese</i>	<i>SPK</i>	<i>Helyi labor normálértékei</i>
vércukor szint (mmol/l)	6,07	5,88	3,9-5,6
trombocita szám (G/l)	239,28	283,28	150-300
hematokrit	0,385	0,394	0,37-0,51
hemoglobin (g/l)	124,91	125,59	120-180

6. táblázat: Kardiovaszkuláris rizikófaktorok előfordulása transzplantáltaknál a helyi labor normálértékeihez viszonyítva

6.4. Megbeszélés

A magyar lakosság körében egy 2008-as átfogó felmérés szerint a 20-69 éves korosztályban a 2-es típusú diabétesz mellitusz előfordulása 7,47%-os volt (63). Annak ellenére, hogy a vesetranszplantáció után jelentkező diabétesz a betegek csaknem negyedénél előfordul, saját vizsgálati csoportunkban a kezelést igénylő diabétesz prevalenciája 6,3%. A kombinált műtéten átesett betegeknél a 100%-os előfordulás egyértelmű, hiszen az 1-es típusú diabétesz mellitusz a beavatkozás indikációja, tehát a betegek a transzplantáció előtt szükségszerűen cukorbetegek voltak.

Az átlagos vércukorszintek a vese, illetve hasnyálmirigy- és vesetranszplantált betegek körében $6,07 \pm 1,33$ illetve $5,88 \pm 1,89$ mmol/l voltak. Az ajánlások az éhomi vércukorszintet 6,0 mmol/l alatt, a posztprandialis szintet 7,5 mmol/l alatt javasolják tartani (64). Mindkét betegcsoport esetén az átlag érték az ajánlott tartományon belül volt. A fiziológiásnak megfelelő inzulin szekréción és a hosszabb periódusban is normál vércukor szinteket, tehát a kombinált hasnyálmirigy- és vesetranszplantáció igazi előnyét, a HbA_{1C} érték tükrözi igazán, mely átlagosan $5,67 \pm 0,86\%$ volt. Diabéteszes betegeknél az irányelvek által javasolt célérték általánosságban nagyjából 7,0% alatti. Ezek az értékek objektív bizonyítékot szolgáltatnak a hasnyálmirigy graft effektív működésére.

Magyarországon a felnőtt lakosság kb. 40%-a túlsúlyos és kb. 20%-a a 30 kg/m^2 BMI feletti, elhízott kategóriába tartozik. Az ajánlás krónikus vesebetegeknél a 25 kg/m^2 alatti testtömeg-index értéket, míg a kardiovaszkuláris tünetektől mentes nagy kockázatú betegeknél a 27 kg/m^2 -es értéket célozza meg (64). Vesetranszplantáltjaink átlagértéke ($26,37 \text{ kg/m}^2$) a két érték közötti tartományba esik, SPK betegek $28,24 \text{ kg/m}^2$ -es adatukkal nem szignifikáns mértékben ($p > 0,05$) átlépik a megadott határt. A transzplantált betegek között a testtömeg változása a műtét után kritikus kérdés.

Nagyban függ az alkalmazott immunszuppresszió, elsősorban a szteroid készítmények adásától, illetve a beteg életmódjától és táplálkozási szokásaitól. Ennek megelőzése, illetve a szteroid készítmények egyéb mellékhatásainak elkerülése miatt is javasolt a dózis mielőbbi minimalizálása, illetve nagy jelentősége van a betegek megfelelő életmódi vezetésének is (65).

Egy 2013-ban készült felmérés szerint a magyar lakosság 19%-a napi rendszerességgel dohányzik (66). Betegeink bevallása alapján ez az érték náluk 7,48, illetve 3,13%-os. Mivel a dohányzás nemcsak a vesetranszplantáció utáni kardiovaszkuláris események előfordulását, hanem a rejekciók, illetve malignitások számát is növeli, betegeinket felvilágosítjuk ennek a káros szenvedélynek a veszélyeiről és nyomatékosan javasoljuk mellőzését (67).

A lipid-abnormalitások a szív-érrendszeri betegségek egyik legnagyobb rizikófaktorait jelentik. Magyarországon, 9000 emberen készített tanulmány szerint a felnőtt lakosság 66%-ának a normális felső határnak tekintett 5,2 mmol/l felett van a koleszterin szintje úgy, hogy ezen belül 25%-nak 6,5 mmol/l és 7-8%-nak 7,8 mmol/l fölötti értéket mértek. Az átlagos szint 5,7 mmol/l volt. A triglicerid szint a lakosság 18%-ában volt az akkor ajánlott 2,3 mmol/l-es határérték felett. Újabban azonban 1,7 mmol/l a határérték, így a hipertrigliceridémia előfordulásának arányát mintegy 40%-nak tekinthetjük (64). Saját betegeink között hiperkoleszterinémiát (>5,2 mmol/l) 46,46%-ban, illetve 28,13%-ban találtunk, míg hipertrigliceridémiát (>1,7 mmol/l) 54,33%-ban és 28,13%-ban. Egyik befolyásoló tényező ebben a tekintetben is az immunszuppresszió, hiszen mind a szteroid, mind a calcineurin-inhibitorok alkalmazása mellett nő a koleszterin és a trigliceridszint. Kiemelten fontos a betegek szérum lipid koncentrációjának rendszeres ellenőrzése és szükség esetén a kezelés módosítása.

Betegeink 28,35%-a, illetve 18,75%-a részesül antilipidémiás kezelésben. A hazai adatokkal összevetve ez két következtetést enged meg. Magyarországon a lakosság kb. 6%-a kap valamilyen lipidcsökkentőt (2/3 arányban sztatint), de a becslések szerint minden ötödik ember szorulna kezelésre. Megállapíthatjuk, hogy a saját gondozott betegeink között gyakori a zsíryanycsere-zavarok előfordulása, de ennek a felismerése és megfelelő kezelése is nagyobb arányú, mint az átlagpopulációnál. A magasabb hematokrit, hemoglobin és trombocita számmal rendelkező pácienseknél a trombotikus események előfordulása gyakoribb (21, 68). Mindkét betegcsoportunkban mindhárom tényezőt a normál tartományban találtuk.

A magasvérnyomás nagy arányú előfordulását, ugyanúgy, mint a hasnyálmirigy-vesetranszplantáltak diabéteszét sem értékeltem szignifikáns eltérésnek, hiszen a betegeink többsége ezzel az alapbetegséggel érkezik és ez a szervátültetés után is csak kis hányaduknál szűnik meg.

Összességében megállapíthatjuk, hogy a felmérésünk alapján a vesetranszplantáltak közötti hipertrigliceridémián kívül nem találtunk olyan konvencionális rizikófaktort, mely egyértelműen magyarázná a transzplantált populáció fokozott kardiovaszkuláris morbiditását, illetve mortalitását az átlag populációhoz viszonyítva. Feltételezhető, hogy nagy szerep jut a transzplantáció előtti urémiás időszak érkárosodásainak, illetve a műtét utáni immuszuppresszió hatásainak is.

7. TROMBOCITA AGGREGÁCIÓ GÁTLÁS ÉS REZISZTENCIA

KIALAKULÁSA

7.1. Bevezetés

A krónikus vesebetegségben szenvedők között gyakori a hipertónia, a diszlipidémia és a diabétesz mellitusz, amik nemcsak az ateroszklerózis progressziójának, illetve az endoteliális diszfunkció kifejlődésének a fő rizikófaktorai, hanem a vesebetegséget is súlyosbítják (69). Mindezek mellett a mikroalbuminuria, a gyulladásos mediátorok felszaporodása, a fokozott vaszkuláris kalcifikáció, a csökkent vesefunkció és a betegséggel járó számos tényező a kardiovaszkuláris kockázatot jelentősen emeli (70, 71).

A szív- és érrendszeri betegségek vesetranszplantáció utáni megelőzésével a KDIGO 2009-es útmutatója részletesen foglalkozik. A prevenció részeként javasolják az alacsony dózisu acetil-szalicilsav (napi 65-100 mg) alkalmazását is kontraindikációk hiányában (72).

A prevenció mellett az ajánlás is utal egy retrospektív vizsgálatra, melyben az alacsony dózisu ASA alkalmazása a graft túlélést szignifikánsan javította. Grotz és mtsai 830 vesetranszplantáltat vizsgáltak és nemcsak a graft túlélését, de a funkcióját is jobbnak találták ASA terápia mellett (73).

A European Society of Cardiology 2012-es ajánlása szerint a kardiovaszkuláris prevenció a trombocita aggregáció gátláson kívül még a következőkkel egészítendő ki: a betegeket a helyes életvitelre kell rávezetni (táplálkozás, testmozgás, dohányzás mellőzése), illetve lényeges a vérnyomás, vércukor és vérzsírok szintjének folyamatos ellenőrzése és szükség esetén gyógyszeres beavatkozással a célértéken tartása (74).

7.2. Célkitűzések

A következőkben összefoglalom a modern trombocita aggregáció gátlás lehetőségeit, illetve a terápia hatékonyságának megítélésére alkalmas módszereket. Ezután az ASA, illetve a klopido-rel rezisztencia definícióját ismertetem. A vizsgálatom ezen részében optikai aggregometria segítségével felmértem a saját betegcsoportunk ASA és klopido-rel rezisztenciáját. Ezt összehasonlítottam az irodalomban fellelhető egyéb betegcsoportok rezisztencia értékeivel.

Több kérdésre kerestem a választ:

- transzplantáció után mekkora a rezisztencia előfordulása önmagában,
- illetve a kontroll csoportokhoz hasonlítva és ez
- az előző fejezetben ismertetett fokozott kardiovaszkuláris rizikóhoz hozzájárul-e.

7.3. Trombocita aggregáció gátlás napjainkban

A véralvadás kaszkádszerű folyamatának felismerése az 1960-as évekre tehető, amikor Davie, Ratnoff és Macfarlane kísérleteikkel rámutattak az egymást sorra aktiváló faktorok, enzimek szerepére (75). A hemosztázis egyensúlyának fenntartásáért komplikált kölcsönhatások felelősek a koagulációs és fibrinolitikus rendszer között. Általában a koagulációs folyamatok gátlás alatt vannak, így korlátozódik a vérrögképződés. Ez a kényes egyensúly azonban felborul, ha a prokoaguláns aktivitás fokozódik, vagy az inhibitorok aktivitása csökken. A trombociták szerepe a véralvadás során kulcsfontosságú, a kaszkád részeként adhéziójuk, aktivációjuk, majd aggregációjuk eredményeként trombus alakul ki. Ez a vérzések során hasznos folyamat nem csak a szervezetet ért sérüléskor következhet be. A trombocita aktiváció elsősorban a normál, lineáris véráramlás turbulenssé válásakor fordul még elő (pl. szklerotikus,

szűkült ereknél, billentyűknél), illetve gyakori az ateroszklerotikus plakkok eróziója, ruptúrája után is. Az így keletkezett vérrögök iszkémiás károsodásokat okozhatnak (pl.: stroke, akut miokardiális infarktus) (76).

Ahhoz, hogy a trombocita aggregáció gátlás lehetőségeit megértsük, érdemes az aggregációt részleteiben megismerni. Az erek endotéliumának sérülése következtében a szubendoteliális mátrix a felszínre kerül, melyhez a trombociták felszíni glikoproteinek segítségével hozzátapadnak (adhézió). Az aktiváció megindítója az adhézió és a benne szereplő glikoproteinek. A folyamat önmagát amplifikálja, a sorra kitapadó trombociták olyan mediátorokat szekretálnak, melyek további trombocitákat aktiválnak. Jelentős szerepe van a foszfolipáz A₂ működésének, mely a membrán lipidjeiből arachidonsavat hasít le, amit a ciklooxygenáz enzim prosztanoidokká alakít. Az így keletkező prosztanoidok a trombocitákban tromboxán A₂-vé alakulnak, mely önmagában is aktiváló faktor. Az aktiválásban további fontos tényezők: trombin (a proteáz aktiválta receptor 1-es típusán= PAR-1), ADP (P2Y₁- és P2Y₁₂-receptoron), szerotonin (5-HT_{2A}-receptoron), adrenalin (α₂-receptoron), trombocita-aktiváló faktor (PAF-receptoron) és a megfelelő intracelluláris Ca²⁺- szint is. Az aktiválódás során megváltozott trombocita-membrán felszínére kerül a GP IIb-IIIa komplex egy része, melyhez fibrinogén és vWF kötődik, így szoros kapcsolat alakul ki mind trombocita-szubendotelium, mind trombocita-trombocita szinten (77, 78, 79).

A fentiekből látható, hogy az aggregáció megakadályozása céljából számos úton avatkozhatunk be, ennek megfelelően több terápiás lehetőség is adódik.

Acetil-szalicilsav (ASA)

A gyomorból és a vékonybél felső szakaszán passzív diffúzióval azonnal felszívódó orális készítmény, mely a plazmában a csúcskoncentrációját már 30-40 perc alatt eléri.

A biohasznosulása 40-50%-os, de a nyújtott hatóanyag leadású formáknál ez lényegesen kevesebb is lehet. A trombocitákkal legelőször a portális keringésben kerül kapcsolatba, a felezési ideje 15-20 perc. A rövid felezési idő ellenére is a trombocitákat irreverzibilisen gátolja. Sejtszinten az ASA gátolja a ciklooxygenáz aktivitását a prosztaglandin H (PGH)-szintáz 1 (COX-1) és a PGH-szintáz 2 (COX-2) enzimeknek. Így befolyásolja az arachidonsav átalakítását PGH₂-vé és ezáltal számos későbbi bioaktív prosztanoid is érintett lesz. Többek között a vazokonstriktor és trombocita aggregáció induktor hatással is rendelkező tromboxán A₂, illetve az ezzel ellentétes hatású prosztaciklin (PGI₂). A COX inaktiválás molekuláris mechanizmusa egy csatorna blokkal valósul meg, mely által a szerin- reziduumok acetilációja gátlódik, Ser529 a COX-1 és Ser516 a COX-2 esetén (80). Az American Heart Association ajánlása szerint kardiovaszkuláris prevenció céljával a napi 75-325 mg ASA adagolás célszerű (81). Saját gyakorlatunkban az orális, napi egyszeri 100 mg-os adagolás terjedt el.

Klopidogrel

Az ADP-indukálta trombocita aggregációt gátolja. Tienopiridin derivátum, egy prodrug, mely a máj citokróm P450 rendszere segítségével aktiválódik és így kötődik a trombocita membránjában lévő P2Y₁₂ – receptorokhoz. Gyorsan felszívódik és metabolizálódik, a plazmában a csúcskoncentrációját már 1 óra alatt elérheti. Az orális, napi 75 mg-os adagolása terjedt el. Mellékhatás profilja kedvezőbb az ASA-hoz viszonyítva. Leggyakoribbak a gastrointesztinális mellékhatások (hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar vagy gyomorégés) (82, 83).

Tiklopidin

Szintén tienopiridin derivátum. Hatásmechanizmusa és farmakokinetikája megegyezik a klopido-relével. Biológiai hasznosulását növelik bizonyos ételek és az antacidumok csökkentik. Alkalmazását számos mellékhatás kísérheti. Hasmenés, hányás, hányinger a kezelt betegek 30-50%-ban előfordulnak. Gyakoriak a bőrkiütések (84). Az egyik legsúlyosabb szövődmény a neutropénia, melyet a tiklopidin-szedők 2,1%-ban figyeltek meg (85). Alkalmazása háttérbe került.

Prasugrel

Az ADP-receptor blokkolók családjának újabb tagja. Hatásmechanizmusa az előzőekkel megegyezik. Metabolizációja effektívebb, mint a tiklopidiné és a klopido-relé, ezért hatása is erősebb (86).

Ticagrelor

Egy új csoportba tartozó ADP receptor inhibitor. Kifejlesztését az endogén P2Y₁₂ receptor blokkoló ATP szerkezetének pontos megismerése tette lehetővé. A ticagrelor ehhez hasonló, reverzibilisen kötődik a receptorhoz. Az előzőekkel szemben nem prodrug, ezért hatását gyorsan kifejti (87).

A glikoprotein IIb-IIIa - receptorok antagonistái

Az ebbe a csoportba tartozó vegyületek hátránya, hogy hazai gyakorlatban orális készítmény jelenleg nem áll rendelkezésre. Egyik gyógyszer, az abciximab a GPIIb-IIIa receptor elleni antitest antigénkötő fragmentum, gátlása irreverzibilis. Általában kombinációban alkalmazzák heparinnal, ASA-val invazív kardiológiai beavatkozásoknál. Szűk terápiás szélessége miatt reális a vérzéses szövődmények

kialakulásának veszélye. A többi vegyület a receptor kompetitív antagonistája: eptifibatid, tirofiban (88).

Dipiridamol

A trombociták cAMP/cGMP szintjét emeli. Az 1960-as években fedezték fel, mint vazodilatátort, majd ezt követően mutatták ki aggregáció-gátló hatását is. Klinikai felhasználhatóságát eleinte megkérdőjelezték, de később, gyógyszer technológiai fejlesztést követően a biohasznosulása jobb lett. Elsősorban ASA-val kombinációban alkalmazzák, főként neurológiai betegségeknél (89).

7.4. Az aggregáció gátlással kapcsolatos klinikai vizsgálatok

A trombocita aggregáció- gátlás előnyeit számos vizsgálat igazolta már. Altman és mtsai több tanulmányt összegeztek és megállapították, hogy a terápia következtében a nem halálos akut miokardiális infarktusok és stroke-ok száma 25-30%-kal csökkent, míg a vaszkuláris okokra visszavezethető halálozás 15%-kal, összességében a mortalitás szignifikáns mértékben kevesebb (90). Egy másik tanulmány, a CAPRIE 19 185 beteg esetében hasonlította össze a napi 75 mg klopido-rel és a napi 325 mg ASA hatékonyságát. Azt találták, hogy a klopido-rel a kiterjedt ateroszklerózissal rendelkező páciensek esetében szignifikánsan nagyobb arányban csökkenti a stroke, a miokardiális infarktus és a kardiovaszkuláris halálozás előfordulását, mint az ASA. A két gyógyszert biztonsági szempontokból is összevetették, nem találtak szignifikáns eltérést (91). A prasugrel hatására vonatkozóan is átfogó vizsgálatok történtek. A TRITON szerint az ASA + prasugrel terápia nagyobb mértékben csökkenti a kardiovaszkuláris halálozást és szövődményeket, mint az ASA + klopido-rel kombináció (12,1% vs. 9,9%).

Ugyanakkor a vérzéses szövődmények száma is nagyobb arányban fordult elő a hatásosabb kombináció esetén (92).

7.5. A trombociták funkcióinak vizsgálata, az aggregáció gátlás hatékonyságának monitorozása

A következőkben bemutatom, hogy milyen módszerek használhatóak a terápia hatékonyságának megállapítására.

Vérzési idő

A legrégebbi, 1901-ből származó egyszerű, akár betegágy mellett is végezhető vizsgálat. Azt az időtartamot határozhatjuk meg vele, amíg egy a bőrön vagy nyálkahártyán ejtett apró sebzésből a vérzés megszűnik. Bár a kritériumok (seb nagysága, mélysége stb.) ismertek, az eredmények nehezen standardizálhatóak, ezért rutin szűrővizsgálatra alkalmatlan a módszer. Peterson és mtsai cikkében a módszer klinikai hasznát nézték és megállapították, hogy akár normál vérzési idő vizsgálatával is súlyos vérzéses szövődmények alakulhatnak ki például sebészeti beavatkozások során és az aggregáció gátló terápia hatásosságának megállapítására alkalmatlan (93).

Trombocita-funkció analízátor 100 (PFA-100™ System, Dade Behring, Németország)

Egy point-of-care technikára alkalmas eszköz, mérés technikai alapja 1985-ben született meg, amikor is nagy nyíróerő alkalmazásával vizsgálták a trombociták adhézióját és aggregációját. A vizsgálat mai elve, hogy az alvadégszűrt vért egy szűk nyíláson keresztül egy patronba elhelyezett membránra szívják, amibe különböző agonisták (adrenalin, kollagén, ADP) vannak töltve. A trombociták aktivációja után a nyílás elzáródik, ezt a záródási időt mérik. A különböző agonisták hatására módosuló záródási

időkből következtetnek a megváltozott funkciókra. Különböző vérzési rendellenességek vizsgálatára is alkalmas módszer, ma már több változata is létezik (94).

Trombocita aggregometria

1962-ben került kifejlesztésre, azóta a trombocitákra irányuló vizsgálatok gold standard-ja. A módszer lényege, hogy alvadásában gátolt vért lecentrifugálnak, így elkülönül egymástól a trombocita-dús és trombocita-szegény plazma. Az előbbit ebben a vizsgálatban különféle agonistákkal hozzák kölcsönhatásba (adrenalin, kollagén, ADP, thrombin, arachidonsav stb.), majd az aggregációt fotometriával mérik. A viszonyítási értékek standardizáltak, legáterestőbb a trombocita-szegény plazma, legkevésbé pedig a trombocita-dús plazma engedi át a fényt (95).

Áramlási citometria

A trombocita-felszíni glikoproteinek áramlási citometriás (flow cytometria) jellemzése érzékeny és kvantitatív vizsgálómódszer a vérlemezke működés diagnosztikájában. A módszer segítségével többek között értékes információkat szerezhetünk a keringő vérlemezkek aktivációjáról és reaktivitásáról, diagnosztizálhatunk egyes veleszületett, illetve szerzett trombocita-betegségeket és monitorozhatjuk a trombocita-ellenes szerek hatásait (96).

Vizelet- tromboxán meghatározás

Egyszerű teszt, melynél a vizeletben lévő metabolitok alapján ítélik meg a trombociták aktivációját. ELISA módszerrel detektálható a tromboxán A2 metabolitja, a 11-dihidroxi-tromboxán B2. Annak ellenére, hogy magas érzékenységgel mérhető a metabolit szintje, pontos következtetéseket levonni belőle nem lehet, mert körülbelül a

30%-a nem trombocita forrásokból származik. Emelkedett értékeket regisztrálhatnak egy egyszerű gyulladákos állapotban is. A gyakorlati használata ezért nem terjedt el (97).

Thromboelasztográfia (TEG) és thromboelasztometria (ROTEM)

A teljes véralvadási folyamat vizsgálható e módszerekkel. TEG esetén a vért kaolinnal együtt egy küvettába helyezik, majd rázás hatására aktiváció megy végbe. A henger alakú edénybe egy torziós fémhuzallal rögzített mozdulatlan tűt helyeznek, közel a falhoz, amint a vér megalvad, a tű a fibrinszálak hatására elmozdul, ez pedig grafikusán ábrázolható. A ROTEM vizsgálatban a módszer lényege hasonló, a különbség abban van, hogy itt a tű mozgását mérik és ebből következtetnek az alvadási folyamatra. Mindkét módszer elterjedt a klinikai gyakorlatban a perioperatív vizsgálatokban és a profilaktikus terápiák követésére egyaránt (98).

Verify Now (Accumetrics, California)

Optikai elveken működő módszer. Egy csőben a trombociták fibrinogénnel bevont gyöngyökhöz kötődnek, aggregálódnak, majd kiválnak az oldatból, ezáltal megváltoztatva az oldat fényáteresztő képességét. A transzmissziós képesség fordítottan arányos az aggregáció mértékével. Háromféle teszt létezik, melyekkel külön-külön végezhető el a mérések az alkalmazott terápia függvényében (99).

Saját kutatásomban a gold standardként elfogadott optikai aggregometria módszerét használtam.

7.6. Az acetil-szalicilsav- és a klopido­grel-rezisztencia

A trombo­cita aggregáció gátló gyó­gyszerekkel szembeni rezisztencia a 2000-es évek elején került igazán a klinikusok vizsgálatainak középpontjába.

Definíciójára vonatkozóan is több álláspont létezik:

- A laboratóriumi definíciója szerint acetil-szalicilsav, illetve klopido­grel rezisztenciáról beszélünk akkor, amikor a különböző trombo­cita funkciós tesztek azt mutatják, hogy az aggregáció gátlás nem a várt­nak megfelelő és emellett a kardio­vaszkuláris törté­nések előfordulása is gyakoribb.
- A klinikai meghatározás jóval egyszerűbb: retrospektív módon kijelenthető a rezisztencia, amennyiben trombotikus esemény történik aggregáció gátló kezelés alkalmazása ellenére is (100).
- Az utóbbi időben egyre több közlemény a reziduális trombo­cita reaktivitás (high on-treatment platelet reactivity) fogalmát használja. Objektív kritériumokat támasztanak a definícióval szemben. A cél, hogy számszerűleg határozzák meg a cél receptorok aktivitását a kezelés előtt és után. A fogalom használhatósága egyelőre akadályokba ütközik, mivel nincs egyértelműen meghatározva a receptor-aktivitás mérésére szolgáló eszköz és a mérés ideje sem (101).

A rezisztencia előfordulásának mértékét számos tanulmányban vizsgálták mind az ASA, mind a klopido­grel esetén. Táblázatban foglalom össze a kutatások eredményeit (102). (7. és 8. táblázat)

<i>Szerző</i>	<i>Betegszám</i>	<i>Betegség</i>	<i>ASA-dózis (mg/nap)</i>	<i>Vizsgálómódszer</i>	<i>Rezisztencia incidenciája (%)</i>
<i>Helgassan</i>	<i>306</i>	<i>apoplexia</i>	<i>325</i>	<i>aggregometria</i>	<i>25</i>
<i>Buchanan</i>	<i>50</i>	<i>koronária-bypass</i>	<i>325</i>	<i>in vivo vérzési idő vizsgálata</i>	<i>55</i>
<i>Gum</i>	<i>325</i>	<i>koronária-betegség</i>	<i>325</i>	<i>PFA-100 aggregometria</i>	<i>9,5 5,5</i>
<i>Harrison</i>	<i>100</i>	<i>TIA/ apoplexia</i>	<i>75-150</i>	<i>aggregometria PFA-100</i>	<i>5 22</i>
<i>Coma-Canella</i>	<i>113</i>	<i>koronária-betegség</i>	<i>100-300</i>	<i>PFA-100</i>	<i>32</i>
<i>Mani</i>	<i>82</i>	<i>artériás betegség</i>	<i>100</i>	<i>aggregometria PFA-100</i>	<i>9 15</i>
<i>Andersen</i>	<i>71</i>	<i>koronária-betegség</i>	<i>160</i>	<i>PFA-100</i>	<i>35</i>
<i>Sadiq</i>	<i>50</i>	<i>koronária-betegség</i>	<i>150</i>	<i>aggregometria</i>	<i>41,7</i>
<i>Coakley</i>	<i>92</i>	<i>koronária-betegség</i>	<i>75</i>	<i>PFA-100</i>	<i>51</i>

7. táblázat: ASA rezisztencia előfordulása

<i>Szerző</i>	<i>Betegszám</i>	<i>Betegség</i>	<i>Klop.- dózis (mg/nap)</i>	<i>Vizsgálómódszer</i>	<i>Rezisztencia incidenciája (%)</i>
<i>Gurbel</i>	96	<i>ACBG- műtét</i>	300 75	<i>aggregometria</i>	15 30
<i>Muller</i>	105	<i>koronária- betegség</i>	600 75	<i>aggregometria</i>	5 11
<i>Lau</i>	32	<i>PTCA</i>	300 75	<i>aggregometria</i>	22
<i>Serebruany</i>	544	<i>többféle</i>	300 75	<i>aggregometria</i>	4,8
<i>Cassar</i>	67	<i>perifériás érbetegség</i>	300 75	<i>flow-citometria</i>	9,8
<i>Lev</i>	150	<i>PCI</i>	300 75	<i>aggregometria</i>	24
<i>Ivandic</i>	244	<i>koronária- betegség</i>	75	<i>aggregometria</i>	16
<i>Mani</i>	43	<i>artériás elzáródás</i>	75	<i>aggregometria</i>	42

8. táblázat: Klopido-rel rezisztencia előfordulása

A táblázatok adatai eltérő módszerekkel, eltérő dózisu terapiás sémákat hasonlítanak össze, ennek ellenére látható, hogy mindkét gyógyszer esetében akár 40-50%-os rezisztencia is kimutatható.

7.7. Beteganyag és módszer

Betegeink adatait a 9. táblázat foglalja össze.

Vesetranszplantáltak	
Összesen	254
Férfi	154
Nő	100
Átlag életkor	53,87±13,0
Kombinált hasnyálmirigy-vesetranszplantáltak	
Összesen	32
Férfi	22
Nő	10
Átlag életkor	47,35±8,57

9. táblázat: A vizsgálatban résztvevő betegek adatai

A 254 vesetranszplantált közül 214 beteg a rutinszerű napi 100 mg acetil-szalicilsav terápiában, 40 beteg egyéb kardiovaszkuláris indikáció miatt napi 75 mg klopidozrel terápiában részesült. A 32 szimultán vese- és hasnyálmirigy transzplantált beteg mindegyike ASA-szedő volt. Mindkét gyógyszer esetén kritérium volt, hogy a beteg minimum 3 hónapja szedje azt.

A trombocita aggregáció méréséhez szükséges vérmintákat kubitális vénából reggel, éhgyomorral vettük 3,8%-os Na-citrát tartalmú Vacutainer csövekbe. A gyógyszer bevétele utoljára a vérvétel előtti napon történt. A vizsgálatot a PTE KK I. sz. Belgyógyászati Klinikáján végeztük. A többszöri centrifugálás során elsőként trombocita dús, majd trombocita szegény plazmát nyertünk; a vérlemezkék aggregációját ADP-vel (koncentráció: 5mM és 10mM), illetve adrenalinnal (10mM) indukáltuk. A vizsgálatokat a turbidimetriás elven működő Carat TX-4 (Carat

Diagnosztika Kft., Budapest) trombocita aggregométerrel végeztük, mely az indukált aggregáció mértékét a PPP-PRP optikai sűrűségkülönbségéhez viszonyítva számolja. Az ASA hatásának vizsgálatához az adrenalin-, míg a klopido-rel szedése esetén az ADP-indukálta vérlemezke választ vizsgáltuk. Az aggregáció maximumának csökkenését akkor tekinthetjük az alkalmazott terápia következményének, ha az a kontroll (kezeletlen) populációra jellemző normál tartományon (átlag \pm 2SD) kívül esett, ellenkező esetben hatástalannak véleményezhetjük a kezelést. ASA esetében hatásosnak véleményeztük a kezelést, amennyiben az indukált aggregáció mértéke a 40%-ot nem haladta meg, klopido-rel-nél ez a határérték 50% volt. Az eredmények még pontosabb megítélése érdekében a kezelést akkor tekintettük hatástalannak, ha két egymást követő vizsgálat is igazolta a nem megfelelő aggregáció gátlást.

Az egyéb betegcsoportok (7-8. táblázat) rezisztencia adataival történő összehasonlítást kétmintás t-próbával végeztem el az IBM SPSS Statistics program (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) 21.0-es verziójának segítségével.

7.8. Eredmények

Az aggregometriás mérések a következő eredményt hozták: ASA-rezisztencia a vizsgált 214 vesetranszplantált páciens 40,18%-ánál (86 beteg) volt észlelhető. Hatásos kezelésben a betegek 59,81%-a (128) részesült.

A 40 klopido-relt szedő páciens 60%-ánál (24 beteg) nem volt effektív a trombocita aggregáció gátlás, míg 40%-nál (16 beteg) megfelelő gátlást mértünk.

A szimultán hasnyálmirigy-veseátültetésen átesett betegeknél ASA rezisztenciát 13 betegnél (40,63%) találtunk. A hatásos aggregáció gátlás 19 betegnél (59,37%) valósult meg. (10. táblázat)

Vesetranszplantáltak	254	
ASA-ra rezisztens	86	40,18%
ASA-ra nem rezisztens	128	59,81
Klopidogrelre rezisztens	24	60%
Klopidogrelre nem rezisztens	16	40%
Kombinált hasnyálmirigy és vesetranszplantáltak	32	
ASA-ra rezisztens	13	40,63%
ASA-ra nem rezisztens	19	59,37%
Összes transzplantált	286	
Rezisztens	123	43%
Nem rezisztens	163	57%

10. táblázat: Szervátültetettek acetil-szalicilav és klopidogrel rezisztenciája

Összesítve az eredményeket láthatjuk, hogy az általunk vizsgált transzplantált populáció 43%-ánál (123 beteg) az aggregáció gátló kezelés hatástalan volt.

Összehasonlítva a saját betegeink rezisztencia értékeit az 7. és 8. táblázat értékeivel, kijelenthetjük, hogy transzplantáció után a rezisztencia előfordulása szignifikánsan magasabb ($p < 0,05$), mint egyéb vizsgált betegcsoportoknál.

7.9. Megbeszélés

A mérések alapján látható, hogy a vese- illetve kombinált hasnyálmirigy- és veseátültetésen átesett betegek nagy részénél a kardiovaszkuláris prevenció egyik alappillére gyakorlatilag hiányzik, hiszen náluk nem hatékony az aggregáció gátlás. Ahogy az előző fejezetben ismertettem, a transzplantáció utáni halálozást a kardiovaszkuláris események vezetik. Ennek fényében a kapott eredmények még nagyobb jelentőséggel bírnak.

Gianluca és mtsai 1277 perkután koronária intervención átesett betegnél vizsgálták az ASA és klopidozrel rezisztencia következményeit 1 évvel a beavatkozás után. Szignifikánsan magasabb arányban fordult elő akut miokardiális infarktus a rezisztens csoportban (15,8% vs 8,6%) (103).

9 prospektív vizsgálat eredményeit összesítették Li és mtsai. Szintén arra az eredményre jutottak, hogy az ASA rezisztens betegek között szignifikánsan magasabb volt a nem várt kardiovaszkuláris események száma (2,4-szeres rizikóról számoltak be) (104).

A betegeinknél mért nagyarányú rezisztencia hozzájárulhat a kardiovaszkuláris szövődmények gyakoribb előfordulásához, illetve a fokozott szív-érrendszeri mortalitás egyik okaként szerepelhet. Éppen ezért fontos a jelenség hátterében álló mechanizmusok felderítése, valamint rezisztencia esetén a szükséges gyógyszeres konverzió.

8. AZ ACETIL-SZALICILSAV ÉS A KLOPIDOGREL

REZISZTENCIA LEHETSÉGES OKAI

8.1. Bevezetés

A trombocita aggregáció gátló gyógyszerekkel szembeni rezisztencia nagyarányú előfordulása miatt számos kutatócsoport keresi a jelenség okait. Saját vizsgálatom megtervezésekor is egyik célom volt olyan faktort találni, mely magyarázhatja transzplantált betegeink körében a fokozott rezisztenciát. Ehhez először az irodalomban fellelhető adatokat gyűjtöttem össze, majd kiegészítettem ezeket néhány, csak a mi beteganyagunkra jellemző tényező vizsgálatával (pl. immunszuppressziós gyógyszerek).

- A rezisztenciára vonatkozó eredményeket befolyásoló tényezők, illetve a kialakulásához vezető lehetséges mechanizmusok acetil-szalicilsav esetén:

- Az aggregometria eredményét befolyásolhatja a vizsgált személy mintavételi testhelyzete, koleszterinszintje és a vizsgálat időpontja (105).
- A rezisztencia szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő dohányosokban, mint ezzel a káros szenvedéllyel nem rendelkező pácienseknél (63.6 vs. 29.6%) (106).
- Eskandarian és mtsai által végzett vizsgálat is igazolta a dohányzás szerepét, azzal a kiegészítéssel, hogy az idős és dohányos betegek rezisztenciája még fokozottabban fordul elő (107).
- Megfigyelték a fokozott aggregációt diabétesz mellitusban szenvedő betegeknél, ebben a betegcsoportban nagyobb a trombociták degranulációra való

hajlama és a tromboxán A_2 szintézise is. Ezzel egyidejűleg több tanulmány igazolja a diabéteszes betegek trombocita aggregáció gátló terápiájának hasznát, hiszen így csökkenthetők a trombotikus események (108).

- Schroeder és mtsai kifejezetten a gyógyszer-indukálta acetil-szalicilsav rezisztenciát vizsgálták. Ibuprofen statisztikailag szignifikánsan csökkentette az ASA hatékonyságát. Ugyanez a vizsgálat kimutatta, hogy a diclofenac tartalmú készítmények is kis mértékben negatívan befolyásolják az aggregáció gátlást (109).

- Ferguson és mtsai kutatásában a következő hatáscsökkentő tényezőket találták: női nem (a pontos kort, a fertilitási státuszt nem közölték), alacsony hemoglobinszint, magasabb kor és az ehhez társuló csökkent metabolizmus (melynek következtében az acetil-szalicilsav hatékonysága is csökken), kardiovaszkuláris betegségek előfordulása, 2-es típusú diabétesz mellitusz, vesebetegség, dohányzás (110).

- Egyéb befolyásoló tényezők lehetnek a beteg compliance-e, szívfrekvenciája. Postula és mtsai kifejezetten fontosnak tartják a betegek megfelelő oktatását és tájékoztatását az antitrombotikus terápiával kapcsolatban. Sok páciens a „nem látható, nem érezhető” hatás miatt nem gondolja fontosnak az aggregáció gátló kezelést. Az emelkedett szívfrekvencia a megnövekedett szimpatikus tónussal van összefüggésben, ami egyébként is fokozza az aggregációs képességet (111).

- Kenneth és mtsai a compliance szerepét tartják a legfontosabbnak. Saját kutatásukban a 17 korábban acetil-szalicilsav rezisztens páciensnek a vizsgálóhelyiségben adtak 325 mg ASA-t és ezután végezték el a méréseket. 16

betegnél az aggregometria során gátlást tudtak kimutatni, tehát nagy valószínűséggel náluk csak a compliance volt a korábbi „rezisztencia” oka (112).

- Szerepet játszanak a rezisztencia kialakulásában genetikai faktorok is (COX-1 gén polimorfizmusa, trombocita felszíni glikoproteinek génjeinek polimorfizmusa, COX-2 túlzott expressziója) (113).

- A széleskörű genetikai vizsgálatokat több metaanalízis is összegezte. Egy 154 tanulmányt összefoglaló metaanalízis a négy leggyakoribb polimorfizmus szerepét vizsgálta. A ciklooxygenáz 1,2 és az integrin alfa 2, 2b gének közül a COX-2 és az ITGA-2 genetikai defektusa hozható egyértelműen összefüggésbe a megnövekedett acetil-szalicilsav rezisztenciával (114).

- Tan és mtsai az ubiquitin szerepét vizsgálták, 250 akut miokardiális infarktuson átesett és 50 egészséges páciens adatait vetették össze. Az acetil-szalicilsavra rezisztens betegek között a serum ubiquitin szint szignifikánsan magasabb volt. In vitro vizsgálataik azt mutatták, hogy az extracellularis ubiquitin a CXCR-4 chemokin receptor útján gátolta, hogy az ASA a cél receptorát acetilálja (115).

- A trombocita aktiváció és aggregáció alternatív útvonalainak beindulása, illetve több útvonal egyidejű aktiválódása szintén növelheti a nem megfelelő választ a trombocita gátló szerekre (116).

- Magasabb a rezisztencia előfordulása a $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ GFR alatti vesefunkciójú betegeknél, illetve a krónikusan hemodializált betegeknél is (117).

- A klopidogrellel szembeni rezisztenciával a következő tényezőket hozzák összefüggésbe:

- A klopidogrel metabolizációja aktív thiol produktummá a CYP3A4 izoenzimen keresztül történik, ugyanott, ahol egyes HMG-CoA-reduktáz inhibitorok (pl. atorvastatin, lovastatin, simvastatin) is metabolizálódnak, ezért a két gyógyszer együttes adásakor hatáscsökkenés fordulhat elő (109).

- A P2Y₁-receptor túlzott expressziójakor, magasabb BMI, emelkedett C-peptid érték, hemoglobin A_{1C} érték és von Willebrand faktor érték esetén a rezisztencia nagyobb arányban figyelhető meg (118).

- A rendszeresen dohányzók körében is nagyobb a rezisztencia aránya, mert a dohányfüstben található policiklikus aromás szénhidrogének metabolizációja szintén a CYP3A4, illetve CYP1A2 izoenzimeken történik. Patkányokon végzett kísérletekkel azt is bizonyították, hogy az emelkedett plazma nikotin-szint indukálja a CYP1A2 izoenzimet (119).

- Lev és mtsai kutatásukban arra az eredményre jutottak, hogy az ASA-ra rezisztensek között nagyobb számban fordul elő a klopidogrel rezisztencia is. Kis esetszámot vizsgáló közleményükben a kettős rezisztencia előfordulása 47,4%-os volt. Kiemelten magas volt az előfordulás a magas BMI-vel rendelkező nők körében (120).

- Összefüggést találtak a kalcium- csatorna blokkolók, valamint az ACE – inhibitorok plazmaszintje és a rezisztencia között, nagyobb gyógyszerszintek mellett a rezisztencia arány is nőtt (121).

- CYP3A4 enzimet blokkoló hatásúak a következő szerek: azol típusú antifungális szerek, ciklosporin, proteáz inhibitorok, makrolid antibiotikumok (pl. eritromicin),

dihidropiridin típusú kalcium-csatorna blokkolók, így ezek szintén hatással vannak a trombocita aggregáció gátló kezelésre (122).

- Genetikai háttérrel igazoltak egy másik vizsgálatban is: a citokróm P450 enzimcsalád (melynek tagja a CYP3A4) expressziójának heterogenitása befolyásolhatja a klopido-rel hatását (116).

- A P2Y₁₂ gén promotor DNS-nek a metilációja szintén növeli a rezisztencia előfordulását, mely összefügg az alacsony albumin-szinttel, a dohányzással és az alkoholfogyasztással. Ezen kívül az alacsony éhomi vércukorszint és az alacsony HbA_{1c} szintek is prediktorai a rezisztenciának (123).

- Postula és mtsai egy átfogó vizsgálatukban további befolyásoló tényezőket írtak le: megnövekedett trombocita aktivitás, illetve termelés, diabétesz vagy inzulin rezisztencia, a páciens rossz compliance-e (111).

8.2. Célkitűzés

A fenti irodalmi adatokra támaszkodva, valamint a saját betegsoportunkra jellemző tényezők figyelembevételével az acetyl-szalicilsav és a klopido-rel rezisztencia lehetséges okának felderítése volt a következő célom.

8.3. Beteganyag és módszer

A vizsgálatba a korábbi aggregometriás mérésekbe is bevont 254 vesetranszplantációban, illetve 32 szimultán hasnyálmirigy- és veseátültetésben részesült beteg került beválasztásra. (11. táblázat)

Vesetranszplantáltak	
Összesen	254
Férfi	154
Nő	100
Átlag életkor	53,87±13,0
Kombinált hasnyálmirigy-vesetranszplantáltak	
Összesen	32
Férfi	22
Nő	10
Átlag életkor	47,35±8,57

11. táblázat: A vizsgálatban résztvevő betegek adatai

Laboratóriumi vizsgálatok során a PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézetében a következő paraméterek kerültek meghatározásra a vizsgált személyek szérumból: kreatinin, glükóz, koleszterin, triglicerid, hemoglobin koncentráció, hematokrit és trombocitaszám.

Transzplantációs szakrendelésen mértük a betegek testsúlyát, testmagasságát, ezekből kiszámítottuk a BMI értéküket. Személyes kikérdezés alapján felmértük a dohányzókat és összesítettük a terápiában alkalmazott gyógyszereket, melyek az irodalom szerint befolyásolhatják a rezisztenciát. Felmértük a krónikus allograft nefropátia és a szteroid-rezisztens akut rejekció gyakoriságának előfordulását.

Összesen 24 változót elemeztem, ezeket az 12. táblázat foglalja össze.

A rendelkezésre álló adatok statisztikai elemzését IBM SPSS Statistics program (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) 21.0-es verziójával logisztikus regresszió analízis alapján végeztem el.

életkor	mikofenolát-mofetil	ACE-gátlók
Se kreatinin szint	metilprednizolon	CAN
cukorbetegség	tacrolimus	SRAR
szervátültetés típusa	ciklosporin	trombocita szám
BMI	mikofenolsav	hematokrit
Se triglicerid szint	everolimus	Se glükóz
Se koleszterin szint	sirolimus	hemoglobin szint
antilipid terápia	Ca-csatorna blokkolók	dohányzás
ARB		

12. táblázat: Az általunk vizsgált, a rezisztenciával összefüggésbe hozható lehetséges tényezők

8.4. Eredmények

Külön-külön vizsgáltam az acetil-szalicilsav, illetve a klopidozrel terápiában részesülő csoportot. Az elemzés során statisztikailag szignifikáns összefüggést csak az ASA szedő csoportban tudtam kimutatni. Azoknál a betegeknél, akik antilipid terápiában részesülnek (sztatin terápia), a rezisztencia kisebb arányban fordult elő.

A ciklosporin hatóanyagú készítményt szedők körében a rezisztencia szignifikánsan gyakrabban fordul elő, mint azoknál, akik ilyen gyógyszert nem szednek. (13. táblázat)

A klopidozrel terápiás csoportban az egyik vizsgált tényező sem mutatott szignifikáns összefüggést a rezisztenciával.

	β koefficiens	p érték	OR	95% C.I. for OR	
				lower	upper
BMI	-,002	,980	,998	,865	1,152
hematokrit	-,006	,965	,994	,772	1,280
trombocita szám	,000	,906	1,000	,995	1,005
transzplantáció típusa	-,251	,774	,778	,140	4,320
metilprednizolon	-,174	,616	,840	,426	1,658
CAN	,522	,562	1,685	,289	9,813
ARB	-,311	,417	,733	,346	1,552
életkor	,010	,445	1,010	,985	1,036
tacrolimus	,424	,485	1,529	,465	5,031
everolimus	,472	,418	1,603	,512	5,022
Se triglicerid szint	,301	,371	1,351	,699	2,609
cukorbetegség	-,742	,379	,476	,091	2,485
Se koleszterin szint	-,273	,393	,761	,406	1,425
Se glükóz	,120	,362	1,128	,871	1,461
dohányzás	,592	,327	1,807	,553	5,906
hemoglobin szint	-,011	,272	,990	,971	1,008
SRAR	-1,172	,232	,310	,045	2,115
mikofenolsav	,877	,220	2,403	,592	9,760
mikofenolát-mofetil	,198	,546	1,219	,641	2,316
ACE gátló	,436	,174	1,547	,824	2,903
sirolimus	,645	,168	1,907	,761	4,776
Ca-csatorna blokkoló	-,527	,108	,590	,310	1,123
kreatinin	-,004	,073	,996	,993	,999
antilipid terápia	,682	,050	1,979	,990	3,955
ciklosporin	-1,042	,001	,353	,192	,649

13. táblázat: A többváltozós logisztikus regresszió analízis eredménye az ASA-terápiában részesülőknél

8.5. Megbeszélés

Saját vizsgálatom eredményeit és az irodalmi adatokat összevetve arra jutunk, hogy kutatásom egy pontban sem igazolta a más munkacsoportok által felvetett hipotéziseket. Eredményeink erőssége abban rejlik, hogy a bevezetésben említett vizsgálatok többsége kis betegcsoporton elvégzett elemzéseken alapulnak, szemben a mi nagy esetszámmal történő vizsgálatunkkal. Szervátültetésben részesülő betegek között a sajátunkhoz hasonló, átfogó vizsgálatot ezidáig nem közöltek.

Új megállapításokat tehetünk, miszerint a magas koleszterin-szint csökkentés céljából alkalmazott sztatin terápia a kardiovaszkuláris prevenciót több ponton erősíti, hiszen az ebben a kezelésben részesülő betegeink között az acetil-szalicilsav rezisztencia kisebb arányban fordult elő. A sztatinok pleiotrop hatása így még egy összetevővel bővült.

A calcineurin inhibitor ciklosporin több súlyos mellékhatással is rendelkezik. Ismert nefrotoxicitása, hipertóniát kiváltó hatása, de hiperlipidémiát is okozhat, illetve növeli a szív-érrendszeri halálozás esélyét (124). Vizsgálatunk alapján mindezek mellett az ASA-terápia hatékonyságát is csökkenti.

Dashti-Hhavidaki és mtsai állatkísérleteiben a ciklosporin által kiváltott nefrotoxicitást csökkentette az egyidejűleg alkalmazott sztatin terápia (125).

9. MEGOLDÁSI LEHETŐSÉGEK A TROMBOCITA AGGREGÁCIÓ GÁTLÓKKAL SZEMBENI REZISZTENCIÁRA

9.1. Bevezetés

Az előző fejezetekben részletesen ismertetésre került az aggregáció gátlókkal szembeni rezisztencia kialakulása és lehetséges okai, illetve az is, hogy ezen készítmények alkalmazása miért különösen fontos a transzplantáción átesett populációnál. A rezisztens betegek kezelési lehetőségeit több tanulmány vizsgálta.

Campbell és mtsai átfogó elemzést végeztek az ASA dózis emelésének vizsgálata céljából. Számos tanulmányt áttekintve megállapították, hogy a dózisémelés inkább a szövődmények (leggyakrabban a gasztrointesztinális vérzések) számának emelkedésével jár, mint sem az aggregáció gátlás hatékonyságának emelkedésével. Azt javasolják, hogy az akut indikációnál használt magasabb dózisok minél rövidebb ideig kerüljenek alkalmazásra és a hosszú távú terápiát 75-81 mg/nap adagnál kell maximalizálni. Cikkükben azt is hangsúlyozzák, hogy a folyamatosan végzett trombocita aktivitás meghatározás fontos része a megfelelő dózis megállapításának (126).

Macchi és mtsai vizsgálatából kiderült, hogy az ASA rezisztens populációnál hatékony lehet egy másik gyógyszer csoporttal kiegészíteni a kezelést, az ADP receptor blokkolókkal. PFA-100 méréseket végeztek és megállapították, hogy az ASA rezisztens betegeknél az ADP-re nézett záródási idők jóval rövidebbek voltak, mint a kontroll, vagy a nem rezisztens csoportnál. Ismert hatása miatt ezért a klopido grelt ajánlják kezelésre (127). Akut koronária szindróma esetében is vizsgálták az ASA hatékonyságát. A betegek vérmintáiból kimutatták, hogy az akut miokardiális infarktussal kezelt betegeknél szisztémásan emelkedik az ADP szintje és ezzel

párhuzamosan csökken a trombocita aggregáció gátlókkal szembeni érzékenység. Felvetik annak lehetőségét, hogy ez az emelkedett ADP-szint a felelős a fokozott trombocita aktivitásért, illetve az ASA csökkent hatékonyságáért. Ez a munkacsoport is az ADP receptor blokkolók alkalmazását javasolja a rezisztens esetekben (128).

Több kutatás az ASA és a klopidoogrel kombinációban történő használatát tartja előnyösnek. A halálozás, a stroke és a reinfarktusok száma szignifikáns mértékben csökkenthető, ugyanakkor a vérzéses szövődmények száma nem emelkedik, ha a rutinszerűen alkalmazott ASA terápiát napi 75 mg klopidoogrellel egészítik ki (129). Egy másik vizsgálat is hasonló következtetésre jutott, azonban a vérzéses szövődmények előfordulását gyakoribbnak találták. A 12 562 beteget bevonó kutatásban a vérzések előfordulása 3,7%-os volt a kombinált terápiát kapó csoportban, szemben a placebo kapó kontroll csoporttal, ahol ez 2,7%-os volt. Az életveszélyes vérzések tekintetében azonban nem találtak szignifikáns különbséget (130).

Egy több mint 2 éves követési periódust alkalmazó vizsgálatban a hosszú távú eredmények már nem mutattak olyan meggyőző eredményeket, mint a rövidtávú vizsgálatok. Bhatt és mtsai 28 hónapon keresztül 15 603 pácienset követtek, akik vagy ASA+klopidoogrel, vagy ASA+placebo terápiában részesültek. A betegek már vagy rendelkeztek kifejlődött szív-érrendszeri betegséggel, vagy a magas kockázati kategóriába tartoztak. Mindkét csoportban vizsgálták az akut miokardiális infarktus, a stroke és a kardiovaszkuláris halálozások számát. A dual-terápiában részesülő csoportnál 6,8%-os volt a vizsgált események előfordulása, a placebo kapó csoportnál 7,3%-os. Szignifikáns különbség nem mutatkozott. Ugyanakkor a vérzéses szövődmények száma ebben a tanulmányban is magasabb volt a kombinált terápia mellett (131).

Összességében megállapítható, hogy ASA rezisztencia esetén a legtöbb vizsgálat szerint jó választásnak tűnik a betegek konverziója klopidozrelre, vagy az ASA terápia kiegészítése klopidozrel-lel.

A klopidozrelre rezisztens betegek kezelési lehetőségeit leginkább az akut kardiális esetekkel (akut koronária szindrómák, perkután koronária intervenciók) összefüggésben vizsgálták. Az ilyen irányú kutatások azonban széleskörűek.

A CURRENT-OASIS 7 vizsgálat 39 ország 597 centrumából 25 086 esetet tanulmányozott az ASA, illetve klopidozrel hatásos dózisára vonatkozóan. Egyértelműen bizonyították, hogy a megemelt dózisú klopidozrel nagyobb arányban csökkentette a halálozást, illetve a major kardiovaszkuláris események előfordulását, mint a standard dózis. ASA tekintetében viszont a dózisemelés nem hozott szignifikáns eredményeket (132).

Cuisset és mtsai a trombocita aktivitást mérték megemelt dózisú klopidozrel terápia mellett. Mind a trombocita aktivitás maximális intenzitása, mind a kezelés utáni kardiovaszkuláris események előfordulása a magasabb dózisú csoportban mutatott kedvezőbb értékeket (133).

A hosszabb időintervallumon keresztül magasabb dózisban adagolt klopidozrel hatását a GRAVITAS tanulmány vizsgálta. Összehasonlították a standard 75 mg-os és az emelt 150 mg-os terápia hatékonyságát, a betegek utánkövetése 6 hónapig történt. Megállapították, hogy a kardiovaszkuláris halálozás és szövődmények tekintetében nincs szignifikáns különbség, de a trombocita-gátlás nagyobb mértékben valósul meg a dupla dózisú klopidozrel kezelés hatására. A szövődmények előfordulása mindkét csoportban hasonlóan alakult (134).

Új megoldási lehetőségnek az újabb generációs tienopiridin származék, a prasugrel bizonyult. Több kutatás bizonyította, hogy gyorsabb, hatékonyabb és tartósabb aggregáció gátlást hoz létre, mint a klopido-rel. A vele szemben mutatott rezisztencia is kisebb arányban fordul elő, mint a csoport többi tagjánál (135). A prasugrel használatának elterjedése azonban elsősorban pénzügyi okok miatt még nem széleskörű a betegek között.

9.2. Célkitűzések

Az irodalmi adatokra támaszkodva célt volt az aggregáció gátló kezelésre rezisztens betegek terápiájának módosítása és az újabb kezelés hatékonyságának vizsgálata ismételt aggregometriai mérésekkel.

9.3. Beteganyag és módszer

A követéses vizsgálat a dolgozatomban korábbi részében ismertetett vesetranszplantációban, illetve szimultán hasnyálmirigy- és veseátültetésben részesült betegcsoporttal történt (14. táblázat).

Vesetranszplantáltak	
Összesen	254
Férfi	154
Nő	100
Átlag életkor	53,87±13,0
Kombinált hasnyálmirigy-vesetranszplantáltak	
Összesen	32
Férfi	22
Nő	10
Átlag életkor	47,35±8,57

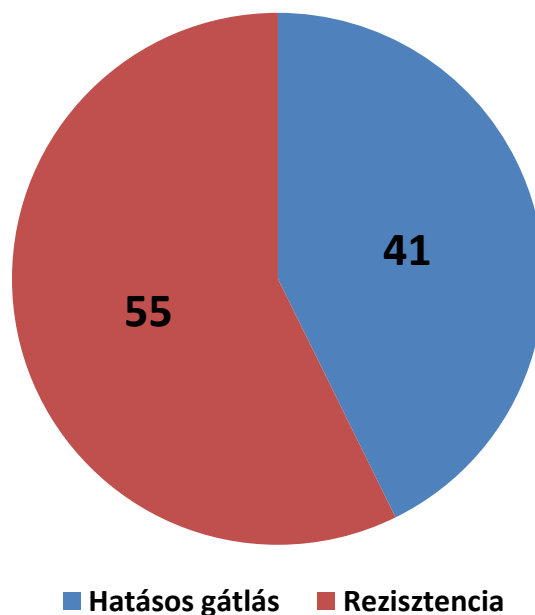
14. táblázat: A vizsgálatban résztvevő betegek adatai

A 123 ASA-ra, vagy klopidozrelre rezisztens beteg közül összesen 118-nál végeztük el a kontroll aggregometriai méréseket. Közülük 96 a hatástalannak bizonyult napi 100 mg ASA helyett napi 75 mg klopidozrel terápiában, 22 a 75 mg helyett 150 mg klopidozrel terápiában részesült.

Az aggregometriai méréseket a korábban bemutatott módon végeztük el.

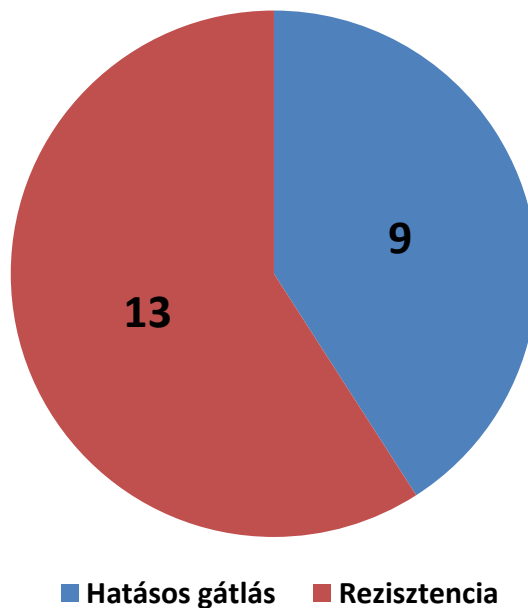
9.4. Eredmények

Az ASA- klopidozrel konverzió a következő eredményeket hozta: 41 betegnél (42,70%) mértünk hatásos aggregáció gátlást és 55 betegnél (57,29%) hatástalannak bizonyult a terápiás váltás. (1. diagram)



1. diagram: Az ASA-klopidozrel konverzió eredménye

A klopidozrel dózisemelés 9 betegnél (40,90%) volt hatásos, azonban 13 (59,09%) betegnél a napi 150 mg-os adag mellett sem tudtunk kimutatni megfelelő aggregáció gátlást. (2. diagram)



2. diagram: A klopidogrel dózisévelés eredménye

9.5. Megbeszélés

A döntésnél, hogy a rezisztens betegek terápiáját milyen módon változtassuk meg, az irodalom adataira és az aggregometriás vizsgálatot végző klinika kardiológiai gyakorlatára támaszkodtunk. Az eredmények azt mutatják, hogy mindkét betegcsoportban csak kb. 40%-ban volt hatásos megoldás a konverzió, illetve a dózisévelés.

Az ASA-klopidogrel konverzióánál ez a nemzetközi irodalommal összehasonlítva nem meglepő eredmény. Lev és mtsai PCI-n átesett betegek csoportjában vizsgálták a kettős rezisztenciát és azt találták, hogy az ASA rezisztens populáció 47,4%-a a klopidogrelre is rezisztens (136).

A klopidogrel dózisévelése utáni rezisztenciát Aleil és mtsai is vizsgálták. Míg a 75 mg-os dózisévelésnél a rezisztencia előfordulása 33,7%-os volt, addig a 150 mg-os csoportnál (58 beteg) ez 8,6%-ra csökkent. Súlyos vérzés egyik betegcsoportnál sem fordult elő, a kisebb vérzéses szövődmények arányában nem találtak különbséget (137). Hasonlóan pozitív eredményeket más vizsgálatok is igazoltak (138,139).

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy a rezisztens betegek terápiájának általunk végzett módosítása nem minden betegnél biztosított hatékony aggregáció gátlást. Ez az irodalmi adatoknak megfelelően nem is várható. Pozitív eredmény azonban, hogy az eddig hatástalan kezelésben részesülő betegek közel felénél a rendszeres aggregometriás ellenőrzésnek és az időben történt terápia-váltásnak köszönhetően már effektív trombocita gátlás történik.

A továbbra is rezisztenciát mutató csoportnál megoldási lehetőség lehet a prasugrel, vagy a ticagrelor-ra történő átállítás (140).

Mindkét hatóanyaggal számos multicentrikus vizsgálat történt már, amelyek bizonyították hatásukat, illetve a kisebb arányban előforduló rezisztencia megjelenését (141-145).

A jelenleg hatályos felírhatósági szabályok miatt, nem tudtuk betegeinket ilyen terápiára átállítani.

10. A TRANSZPLANTÁCIÓ UTÁNI KARDIOVASZKULÁRIS MORTALITÁS ÉS MORBIDITÁS FELMÉRÉSE

10.1. Bevezetés

Az aggregáció-gátlókkal szembeni rezisztencia vizsgálata és az emiatt alkalmazott terápiás módosítás gyakorlati haszna a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás csökkentése céljából történik. Ismerve a transzplantáción átesett betegek vezető haláloki tényezőit láthattuk, hogy a szív- és érrendszeri betegségek megelőzése kulcsfontosságú ezen betegcsoportnál. A prevenció azért is lényeges, mert a beültethető szervek száma nem emelkedik arányosan a transzplantációra váró betegek számával, így a már beültetett szervek védelme kiemelten fontos.

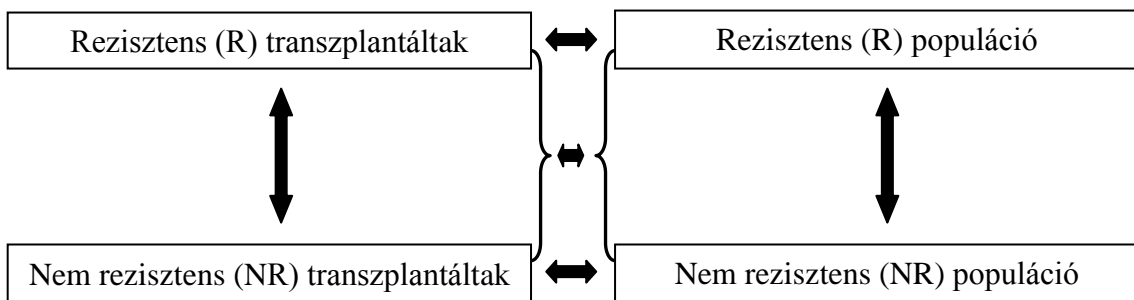
10.2. Célkitűzés

A transzplantált és egy pozitív kardiovaszkuláris anamnézissel rendelkező betegcsoport mortalitási és morbiditási adatainak elemzése. A vizsgálatunk előtti és utáni kardiovaszkuláris halálozás összehasonlítása, mely alapján megítélhető a rendszeres aggregometriai követés és a szükséges terápiamódosítás hatékonysága. Összesítettem a vizsgálati időszakban előfordult major kardiovaszkuláris események (stroke és akut miokardiális infarktus) előfordulását is.

10.3. Beteganyag és módszer

A korábban aggregometriai vizsgálatokon átesett betegcsoport (286 vese és szimultán pankréász-veseátültetett beteg) adatait az ambuláns gondozás során vezetett dokumentumok, illetve a kórházi számítógépes rendszer (MedSolution®) alapján elemeztem. Kontroll csoportként a PTE KK I. számú Belgyógyászati Klinika 346

korban és nemben saját betegcsoportunkhoz illeszkedő, pozitív kardiovaszkuláris anamnézissel (akut miokardiális infarktus, cerebrovaszkuláris történések) rendelkező betegek szerepeltek. A vizsgálati periódus 2009 márciusában kezdődött és 2013 decemberében végződött. Az összehasonlítási szempontok a következők voltak: mortalitás, friss akut koronária szindróma és stroke előfordulása, magasvérnyomás, cukorbetegség. A felsorolt szempontok alapján, az 1. ábrán látható csoportok adatai kerültek elemzésre. A statisztikai elemzéshez chi-négyzet próbát végeztünk az IBM SPSS Statistics program (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) 21.0-es verziójával.



1. ábra: A statisztikai elemzés során összehasonlított csoportok

Vesetranszplantáltak	
Összesen	254
Férfi	154
Nő	100
Átlag életkor	53,87±13,0
Kombinált hasnyálmirigy-vesetranszplantáltak	
Összesen	32
Férfi	22
Nő	10
Átlag életkor	47,35±8,57

15. táblázat: A vizsgálatban résztvevő betegek adatai

10.4. Eredmények

A transzplantált betegek aggregáció gátlókkal szembeni rezisztenciája szignifikánsan magasabb, mint a kontroll csoporté ($p < 0,002$).

Az akut koronária szindróma előfordulása szintén gyakoribb a transzplantált betegek körében ($p < 0,03$). A vizsgálatunk megkezdése előtti 16,5 év során 586 transzplantáción átesett beteg közül 65 halt meg kardiovaszkuláris ok miatt. A 2009 márciusa és 2013 decembere között, tehát 4,5 év alatt végzett vizsgálatunk során 286 beteg közül 7 hunyt el ugyanebből az okból. Ha matematikai alapon végeznénk el a két csoport összehasonlítását, akkor jelentős csökkenést mutatna a szív- és érrendszeri halálozás. Mivel két külön időpontban, eltérő életkorú, kezelésű és legfőképpen különböző kardiovaszkuláris rizikótényezőkkel rendelkező betegek alkotják a két csoportot, ezért ezek tudományos igénnyel nem hasonlíthatók össze.

A legtöbb klinikai vizsgálat major kardiovaszkuláris eseményként a stroke-ot és az akut miokardiális infarktust regisztrálja. Stroke a betegeink között 7, AMI 11 esetben fordult elő.

A következő táblázatokban összefoglalom a statisztikai elemzések eredményeit.

	Beteg / Összes transzplantált	Beteg / Összes populáció	p	Eltérés
Rezisztencia	123/286	91/346	0,002	S
Mortalitás	7/286	5/346	0,36	NS
Friss ACS	11/286	4/346	0,03	S
Friss stroke	7/286	7/346	0,72	NS
Hipertónia	270/286	240/346	0,009	S
Diabétesz	48/286	72/346	0,28	NS

16. táblázat: A transzplantált és a kontroll betegcsoport adatainak összehasonlítása

	Beteg / R transzplantált	Beteg / NR transzplantált	p	Eltérés
Mortalitás	3/123	4/163	0,99	NS
Friss ACS	8/123	3/163	0,05	S
Friss stroke	6/123	1/163	0,02	S
Hipertónia	118/123	152/163	0,86	NS
Diabétesz	20/123	28/163	0,86	NS

17. táblázat: A rezisztens és a nem rezisztens transzplantált betegcsoport adatainak összehasonlítása

	Beteg / R populáció	Beteg / NR populáció	p	Eltérés
Mortalitás	2/91	3/255	0,49	NS
Friss ACS	2/91	2/255	0,28	NS
Friss stroke	3/91	4/255	0,32	NS
Hipertónia	64/91	176/255	0,92	NS
Diabétesz	13/91	59/255	0,14	NS

18. táblázat: A rezisztens és a nem rezisztens kontroll betegcsoport adatainak összehasonlítása

	Beteg / R transzplantált	Beteg / R populáció	p	Eltérés
Mortalitás	3/123	2/91	0,91	NS
Friss ACS	8/123	2/91	0,15	NS
Friss stroke	6/123	3/91	0,58	NS
Hipertónia	118/123	64/91	0,13	NS
Diabétesz	20/123	13/91	0,73	NS

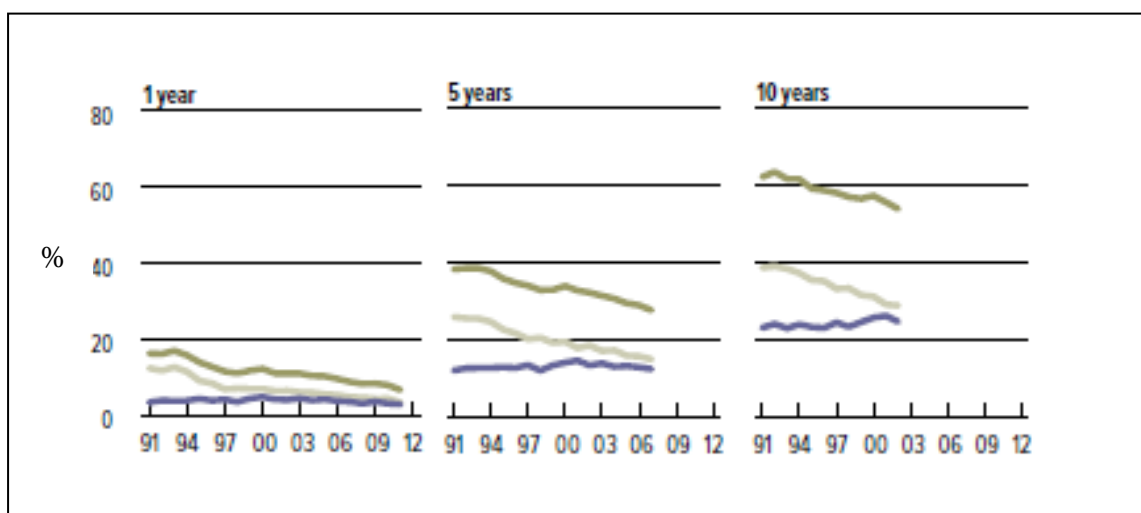
19. táblázat: A rezisztens transzplantált és kontroll betegcsoport adatainak összehasonlítása

	Beteg / NR transzplantált	Beteg / NR populáció	p	Eltérés
Mortalitás	4/163	3/255	0,32	NS
friss ACS	3/163	2/255	0,33	NS
Friss stroke	1/163	4/255	0,38	NS
Hipertónia	152/163	176/255	0,04	S
Diabétesz	28/163	59/255	0,23	NS

20. táblázat: A nem rezisztens transzplantált és kontroll betegcsoport adatainak összehasonlítása

10.5. Megbeszélés

A szervtranszplantáció célja kettős: egyrészt egy jól működő szervvel pótolni a nem működőt, másrészt hosszú távon minél jobb graft túlélést biztosítani. A transzplantált vese esetében alapvetően két végpont van. A recipiens vagy elveszti működő graftját, vagy jól működő vesével hal meg. Az utóbbi esetben a vezető halálozási ok a kardiovaszkuláris megbetegedés, ugyanúgy, mint a normál populációban. Elsődleges célunk nem ezen halálozási arány csökkentése, hanem bekövetkezési idejének a késleltetése kell, hogy legyen.



2. ábra: A veseátültetések utáni 1, 5 és 10 éves halálozás és graftelégtelenség (sötétbarna vonal), redialízis (szürke vonal) és halálozás működő grafttal (kék vonal) aránya (Matas és mtsai nyomán) (146)

Általános tendencia, hogy évről évre egyre magasabb az átültetésre várók átlag életkora, illetve egyre nagyobb arányban van cukorbetegségük. E tényezők egyenes következménye, a növekvő kardiovaszkuláris rizikó. Fontos szempont a graftjukat elvesztő betegek kardiovaszkuláris állapotának megőrzése is, hogy a graft elvesztése esetén újabb műtét elvégzésére legyenek alkalmasak.

A kontroll csoport és a saját betegcsoportunk összehasonlítása igazolja, hogy a normál populációban is vezető kardiovaszkuláris halálozás a transzplantált betegek körében még gyakoribb. A transzplantáltak rizikóját tovább fokozza, hogy az aggregáció gátlókkal szembeni rezisztencia még magasabb, mint egy magas kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező csoporté.

Az eredmények alapján látható, hogy a vizsgálati periódusra vonatkozóan a kardiovaszkuláris mortalitás és morbiditás csökkent a vizsgálatunk előtti időszakhoz képest. Hátterében nemcsak az aggregáció gátló kezelés hatékonyságának ellenőrzése és a terápiás módosítás áll. Az eredményhez hozzájárul az ambuláns gondozás során felismert egyéb kórállapotok (pl.: hipertónia, hiperlipidémia) megfelelő kezelése is. Ugyanakkor a vizsgálat igazolta a rutinszerű aggregometriás mérések hasznát.

A beteganyagunkban kimutattam, hogy a transzplantált betegeknél heveny koronária szindróma gyakrabban fordul elő ASA rezisztencia esetén.

A poszttranszplantációs akut miokardiális infarktus előfordulását Lentine és mtsai 4,3%-5,6%-11,1%-osnak találták 6-12-36 hónappal a vesetranszplantáció műtete után (147).

A vesetranszplantáció előtti urémiás időszakban kialakult ateroszklerózis miatt a stroke kockázata is fokozott a betegeknél (148-149). Saját beteganyagunkon is magasabbnak észleltük ASA rezisztencia esetén a stroke kialakulásának kockázatát. Selinger és mtsai

a végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek stroke-rizikóját 5-10-szer nagyobbak találták, mint a nem vesebetegekéét. (150) Nem meglepő tehát, hogy a vesetranszplantáció után is a halálozás vezető helyein szerepelnek a cerebrovaszkuláris történések. Ugyanez a munkacsoport egy másik vizsgálatukban 8920 vesetranszplantált betegnél vizsgálta a stroke előfordulását. A 3 éves követés során 915 eseményt regisztráltak, ez 33/1000 betegéves incidenciát jelent. (151)

11. ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. Vizsgálatom bizonyította először nagyszámú beteganyagban, hogy a transzplantált populációnál a trombocita aggregáció gátlókkal szembeni rezisztencia előfordulása lényegesen magasabb, mint az átlagos populációnál. Ez a tény egy új kardiovaszkuláris rizikófaktorként értékelhető.
2. A méréseim bizonyították, hogy az aggregáció gátlókkal szemben rezisztenciát mutató transzplantált betegek száma csökkenthető, ha az acetil-szalicilsavra rezisztens betegeknél klopido-rel-re változtatjuk a terápiát illetve a klopido-rel-re rezisztens betegeknél emeljük a gyógyszer dózisát.
3. Az acetil-szalicilsav rezisztencia hátterében a ciklosporin méréseink szerint szerepet játszik. Együttes alkalmazásukkor a rezisztencia nagyobb arányban fordul elő a betegeknél.
4. Vizsgálatom bizonyította, hogy a sztatin terápia nemcsak a lipidszintek csökkentése miatt előnyös, de a rezisztencia is kisebb arányú a kezelés mellett.
5. A fenti megállapítások alapján javasolható a rendszeres aggregometriai ellenőrzés a transzplantált populációnál, hiszen így az aggregáció gátlókkal szembeni rezisztencia időben felismerhető, ennek megfelelően terápiás módosítás történhet. Következésképpen a kardiovaszkuláris mortalitás és a szövődmények száma csökkenthető, illetve kialakulásuk ideje késleltethető.

12. KÖZLEMÉNYEK ÉS ELŐADÁSOK JEGYZÉKE

A Ph.D. témaköréhez kapcsolódó közlemények:

1. **Varga A**, Sandor B, Nagy KK, Viola M, Toth A, Gombos K, Toth K, Szakaly P. Acetylsalicylic Acid Resistance After Renal Transplantation. In Vivo 2015 01-02;29(1):141-144. IF: 1,148

2. **Varga A**, Sandor B, Kalmar Nagy K, Praksch D, Gombos K, Toth A, Toth K, Szakaly P. Clopidogrel Resistance After Renal Transplantation. In Vivo 2015 03-04;29(2):301-303. IF: 1,148

3. Sandor B, **Varga A**, Rabai M, Toth A, Papp J, Toth K, Szakaly P: Aspirin resistance as cardiovascular risk after kidney transplantation. Korea-Australia Rheology Journal 26:(2) pp. 237-241. (2014) IF: 0.632

A Ph.D. témaköréhez kapcsolódó előadások:

1. **Varga Á**, Kalmár Nagy K, Viola M, Sándor B, Tóth A, Juricskay I, Tóth K, Szakály P: A cardiovascularis betegségek és az acetyl-salicilsav rezisztencia összefüggései veseátültetés után. Magyar Transzplantációs Társaság Kongresszusa, Hajdúszoboszló, 2013. november 21-23.

2. **Varga Á**, Kalmár Nagy K, Viola M, Sándor B, Tóth A, Juricskay I, Tóth K, Szakály P. Thrombocytá aggregáció gátlásról általánosságban és transzplantáltak körében. Családorvos Kutatók Országos Szervezetének konferenciája, Pécs, 2014. március 1.

3. **Varga A**, Sandor B, Kalmar Nagy K, Toth A, Toth K, Szakaly P. The relationship between cardiovascular diseases and acetylsalicylic acid resistance after kidney transplantation. ERA-EDTA Congress, Amsterdam, 2014. május 31. - június 3.
4. Sándor B, Tóth A, Juricskay I, **Varga Á**, Tóth K, Szakály P. Vesetranszplantált páciensek acetil-szalicilsav rezisztenciája: összehasonlítás a rezisztencia populációs adataival. MST Kísérletes Sebészeti Szekció Kongresszusa, Debrecen, 2013. június 13-15.
5. Sandor B, Toth A, Juricskay I, **Varga A**, Rabai M, Papp J, Toth K, Szakaly P. Aspirin resistance after kidney transplantation. Conference of the European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation, Pécs, 2013. július 6-9.
6. Praksch D, Sándor B, **Varga Á**, Rábai M, Szakály P, Tóth K. Aspirin rezisztencia vizsgálata vesetranszplantáción átesett betegek körében. A Magyar Haemorheológiai Társaság, a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Társaság és a Magyar Szabadgyök-kutató Társaság IV. közös kongresszusa. Balatonkenese, 2014. április 4-5.
7. Praksch D, Sándor B, **Varga Á**, Rábai M, Szakály P, Tóth K: Vesetranszplantált betegek ASA-rezisztenciája: összehasonlítás a populációs rezisztencia adatokkal. Magyar Kardiológiai Társaság Kongresszusa, Balatonfüred 2014. május 14-17.
8. Praksch D, Csiszár B, Sándor B, **Varga Á**, Rábai M. Aspirin kezelés hatékonyságának felmérése vesetranszplantált betegekben. TDK Konferencia Pécs 2014. április 3-4.

9. Praksch D, Sandor B, **Varga A**, Szakaly P, Toth K. Survey of the effect of Aspirin on kidney transplant patients. The Scientific Meeting of the Japan-Hungary-Poland Surgical Society JHPSS Triangle Symposium, Tokyo, Japan, 2014. október 17-19.

Egyéb előadások

1. Laszlo E, Kiss P, Szakaly P, Kovacs K, **Varga A**, Degrell P, Jancso G, Horvath G, Hashimoto H, Lubics A, Reglodi D. The role of endogenous PACAP in the kidney during ischaemia-reperfusion. The 11th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides, Pécs, 2013. Augusztus 27-31.

2. László E, **Varga Á**, Degrell P, Kiss P, Szakály P, Tamás A, Reglődi D. Effect of exogenous PACAP on ischaemia-reperfusion induced kidney injury in fumele rats. 10th János Szentágothai Transdisciplinary Conference and Student Competition. Pécs, 2013. november 4-5.

3. László E, **Varga Á**, Degrell P, Kiss P, Reglődi D, Tamás A, Szakály P. Az exogen PACAP hatásának vizsgálata ischaemia-reperfusio során a vesében. Magyar Transzplantációs Társaság Kongresszusa, Hajdúszoboszló, 2013. november 21-23.

4. László E, **Varga Á**, Degrell P, Kiss P, Reglődi D, Szakály P. Effect of exogenous PACAP on ischaemia-reperfusion induced kidney injury. IBRO Workshop, Debrecen 2014. január 16-17.

5. László E, **Varga Á**, Degrell P, Kiss P, Reglődi D, Tamás A, Szakály P. A PACAP hatásának vizsgálata nőstény patkányok ischaemia-reperfúziós vesekárosodásában. VI. Nemzetközi és XII. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferencia, Pécs, 2014. március 19-21.
6. László E, **Varga Á**, Kovács K, Degrell P, Kiss P, Szakály P, Jancsó G, Tamás A, Reglődi D. Az endogen PACAP protektív hatásának vizsgálata ischaemia-reperfúzió okozta vesekárosodásban. 44. Membrán-Transzport Konferencia, Sümeg, 2014. május 20-23.
7. László E, **Varga Á**, Degrell P, Kovács K, Kiss P, Szakály P, Tamás A, Reglődi D. Protective effect of exogenous PACAP on ischaemia/reperfusion-induced kidney injury of female rats. 20th International Symposium on Regulatory Peptides Kyoto, 2014. szeptember 7-10.
8. **Varga Á**, Viola M, Kalmár Nagy K, Szakály P. Tapasztalataimk 1 évvel a teljes körű Eurotransplant csatlakozás után. Magyar Transzplantációs Társaság Kongresszusa, Zalakaros, 2014. november 20-22.
9. László E, **Varga Á**, Degrell P, Kovács K, Kiss P, Tamás A, Reglődi D, Szakály P: A PACAP védő hatásának összehasonlító vizsgálata nőstény és hím patkányok ischaemia-reperfúziós vesekárosodásában. Magyar Transzplantációs Társaság Kongresszusa, Zalakaros, 2014. november 20-22.

10. **Varga Á**, Végh M, Weisz F. Segítő kezek-jelnyelvi kommunikáció az orvosi praxisban Családorvos Kutatók Országos Szervezetének Kongresszusa, Mórahalom, 2013. február 22-23.

11. Tutervai P, **Varga Á**, Végh M. Segítő kezek- jelnyelvi kommunikáció az orvosi praxisban 2.Családorvos Kutatók Országos Szervezetének Kongresszusa, Pécs, 2014. február 22-23.

12. Tutervai P, **Varga Á**, Végh M. Segítő kezek– Jelnyelvi kommunikáció az orvosi praxisban. TDK Konferencia, Pécs, 2014. április 3-4.

Idézhető absztraktok

1. Sándor B, Tóth A, Juricskay I, **Varga Á**, Tóth K, Szakály P. Vesetranszplantált páciensek rezisztenciája acetilszalicilsav-kezelésre: összehasonlítás a rezisztencia populációs adataival. Magyar Sebészet 66. évfolyam, 2. szám, április, 106-107., 2013.

2. Sándor B, Bíró K, Tóth A, Juricskay I, **Varga Á**, Rábai M, Papp J, Tóth K, Szakály P. Aspirin resistance after kidney transplantation. Clin Hemorheol Microcirc, 54, 139-40, 2013

IF: 2,215

3. Laszlo E, Kiss P, Szakaly P, Kovacs K, **Varga A**, Degrell P, Jancso G, Horvath G, Hashimoto H, Lubics A, Reglodi D: The role of endogenous PACAP in the kidney during ischaemia-reperfusion. Journal of Molecular Neuroscience 51: (suppl 1), 215-6, 2013

IF: 2.757

4. László E, **Varga Á**, Degrell P, Kiss P, Szakály P, Tamás A, Reglődi D. Effect of exogenous PACAP on ischaemia-reperfusion induced kidney injury in female rats. 10th János Szentágotthai Transdisciplinary Conference and Student Competition. Pécs, 2013. november 4-5. Abstract book
5. **Varga Á**, Kalmár Nagy K, Viola M, Sándor B, Tóth A, Juricskay I, Tóth K, Szakály P. A cardiovascularis betegségek és az acetil-szalicilsav rezisztencia összefüggései veseátültetés után. Magyar Transzplantációs Társaság Kongresszusa, Hajdúszoboszló, 2013. november 21-23. Absztrakt könyv
6. László E, **Varga Á**, Degrell P, Kiss P, Reglődi D, Tamás A, Szakály P. Az exogen PACAP hatásának vizsgálata ischaemia-reperfusio során a vesében. Magyar Transzplantációs Társaság Kongresszusa, Hajdúszoboszló, 2013. november 21-23. Absztrakt könyv
7. László E, **Varga Á**, Degrell P, Kiss P, Reglődi D, Szakály P. Effect of exogenous PACAP on ischaemia-reperfusion induced kidney injury. IBRO Workshop, Debrecen 2014. január 16-17. Abstract book
8. László E, **Varga Á**, Degrell P, Kiss P, Reglődi D, Tamás A, Szakály P. A PACAP hatásának vizsgálata nőstény patkányok ischaemia-reperfusió vesekárosodásában. VI. Nemzetközi és XII. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferencia, Absztrakt könyv, 2014.

9. Praksch D, Sándor B, **Varga Á**, Rábai M, Szakály P, Tóth K. Aspirin rezisztencia vizsgálata vesetranszplantáción átesett betegek körében. *Érbetegségek* 21:(1)pp, 42-43, 2014.
10. Praksch D, Sándor B, **Varga Á**, Rábai M, Szakály P, Tóth K. Vesetranszplantált betegek ASA-rezisztenciája: összehasonlítás a populációs rezisztencia adatokkal. *Cardiologica Hungarica:(Suppl E)* E59, 2014.
11. **Varga Á**, Kalmár Nagy K, Viola M, Sándor B, Tóth A, Juricskay I, Tóth K, Szakály P. Thrombocytá aggregáció gátlásról általánosságban és transzplantáltak körében. Családorvos Kutatók Országos Szervezetének konferenciája, Pécs, 2014. március 1. Absztrakt könyv
12. László E, **Varga Á**, Kovács K, Degrell P, Kiss P, Szakály P, Jancsó G, Tamás A, Reglódi D. Az endogen PACAP protektív hatásának vizsgálata ischaemia-reperfusio okozta vesekárosodásban. 44. Membrán-Transzport Konferencia, Absztrakt könyv, 2014
13. **Varga Á**, Sándor B, Kalmár Nagy K, Tóth A, Tóth K, Szakály P. The relationship between cardiovascular diseases and acetylsalicylic acid resistance after kidney transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation* 29: (3 Suppl), 312, 2014 May

IF: 3,488

14. László E, **Varga Á**, Degrell P, Kovács K, Kiss P, Szakály P, Tamás A, Reglődi D. Protective effect of exogenous PACAP on ischaemia/reperfusion-induced kidney injury of female rats. 20th International Symposium on Regulatory Peptides. Kyoto, 2014. Szeptember 7-10. Abstract book
15. **Varga Á**, Viola M, Kalmár Nagy K, Szakály P: Tapasztalataimk 1 évvel a teljes körű Eurtotransplant csatlakozás után. Magyar Transzplantációs Társaság kongresszusa, Absztrakt könyv, 2014
16. László E, **Varga Á**, Degrell P, Kovács K, Kiss P, Tamás A, Reglődi D, Szakály P: A PACAP védő hatásának összehasonlító vizsgálata nőstény és hím patkányok ischaemia-reperfusios vesekárosodásában. Magyar Transzplantációs Társaság kongresszusa, Absztrakt könyv, 2014
17. **Varga Á**, Végh M, Weisz F. Segítő kezek-jelnyelvi kommunikáció az orvosi praxisban Családorvos Kutatók Országos Szervezetének Kongresszusa, Mórahalom, 2013. február 22-23. Absztrakt könyv
18. Tutervai P, **Varga Á**, Végh M. Segítő kezek- jelnyelvi kommunikáció az orvosi praxisban II.Családorvos Kutatók Országos Szervezetének Kongresszusa, Pécs, 2014. február 22-23. Absztrakt könyv

13. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Témavezetőmnek, Dr. Szakály Péternek köszönöm, hogy orvostanhallgató korom óta foglalkozik tudományos és szakmai fejlődésemmel. Az évek során gondosan irányította munkámat, segítsége nélkül nem készülhetett volna el dolgozatom. Nagy szerepe van abban, hogy a sebészi pálya irányába orientálódtam.

Programvezetőm, Prof. Horváth Örs Péter munkássága, embersége példaként szolgál minden fiatal számára, így számomra is. Köszönöm, hogy Prof. Kovács L. Gábor Doktori Iskolájában, Horváth Örs Péter Professor úr programjában végezhettem Ph.D. munkámat.

Vereczkei András Professor úrnak köszönöm, hogy Intézetében a mindennapi munka mellett lehetőséget biztosított a tudományos munkám végzésére, minden támogatását megkaptam ehhez.

A Transzplantációs osztály vezetőjének, Dr. Kalmár Nagy Károly Főorvos úrnak köszönöm, hogy széleskörű tapasztalatával és tudásával támogatja fejlődésem. Nagy öröm számomra, hogy az Osztályán velem együtt dolgozhatok.

Prof. Tóth Kálmánnak, Dr. Sándor Barbarának és a PTE I.sz. Belgyógyászati Klinika Haemorheológiai Labor munkatársainak köszönöm, hogy segítették munkámat.

Köszönettel tartozom a PTE ÁOK Orvosi Népegészségtani Intézet munkatársainak, Dr. Gombos Katalinnak és Dr. Gócze Katalinnak a statisztikai elemzésekben nyújtott segítségükért.

Hálás vagyok a Sebészeti Klinika Transzplantációs Osztályán dolgozó minden ápolónak segítségükért. Külön köszönöm a Transzplantációs Ambulancia dolgozóinak és koordinátorainknak precizitásukat.

Köszönöm szüleimnek és testvéremnek a türelmet, szeretetet és hálával tartozom támogatásukért, mellyel lehetővé tették tanulmányaim elvégzését.

14. IRODALOMJEGYZÉK

1. **Druml W**, Druml C. Emerich Ullmann (1861-1937): not only a pioneer of kidney transplantation. *J Nephrol*. 2004 May-Jun;17(3):461-6.
2. **Markić D**, Valencić M, Maricić A, Spanjol J, Racki S, Fuckar Z. Kidney transplantation-a successful story started 110 years ago. *Acta Med Croatica*. 2012 Oct;66 Suppl 2:59-63.
3. **Murray JE**, Merrill JP, Harrison JH. Kidney transplantation between seven pairs of identical twins. *Ann Surg*. 1958 Sep;148(3):343-59.
4. **Murray JE**, Merrill JP, Dammin GJ et al. Study on transplantation immunity after total body irradiation: clinical and experimental investigation. *Surgery*. 1960 Jul;48:272-84.
5. **Murray JE**, Merrill JP, Harrison JH, Wilson RE, Dammin GJ. Prolonged survival of human-kidney homografts by immunosuppressive drug therapy. *N Engl J Med*. 1963 Jun 13;268:1315-23.
6. **Akinlolu OO**, Julie AH, Robert AW et al. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney International* (2000) 57, 307–313.
7. **Ruth C**, Xuemei S, Gerasimos F et al. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(1): 186–193.
8. **Jensen CE**, Sørensen P, Petersen KD. In Denmark kidney transplantation is more cost-effective than dialysis. *Dan Med J*. 2014 Mar;61(3):A4796.
9. **Edwards EB**, Bennett LE, Cecka JM. Effect of HLA matching on the relative risk of mortality for kidney recipients: a comparison of the mortality risk after transplant to the

mortality risk of remaining on the waiting list. *Transplantation*. 1997 Nov 15;64(9):1274-7.

10. Mazzuchi N, González-Martínez F, Carbonell E et al. Comparison of survival for haemodialysis patients vs renal transplant recipients treated in Uruguay. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 Dec;14(12):2849-54.

11. Matas AJ, Gillingham KJ, Humar A et al. 2202 kidney transplant recipients with 10 years of graft function: what happens next? *Am J Transplant*. 2008 Nov;8(11):2410-9.

12. Moghimi M, Falaknazi K, Bagheri N. Impact of cardiovascular risk factors on the outcome of renal transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010 May;21(3):438-42.

13. Marcén R. Cardiovascular risk factors in renal transplantation-current controversies. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Jul;21 Suppl 3:iii3-8.

14. Fazelzadeh A, Mehdizadeh A, Ostovan MA et al. Incidence of cardiovascular risk factors and complications before and after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2006 Mar;38(2):506-8.

15. Karthikeyan V, Ananthasubramaniam K. Coronary risk assessment and management options in chronic kidney disease patients prior to kidney transplantation. *Curr Cardiol Rev*. 2009 Aug;5(3):177-86.

16. DeLoach SS, Joffe MM, Mai X, Goral S, Rosas SE. Aortic calcification predicts cardiovascular events and all-cause mortality in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Apr;24(4):1314-9.

17. Zanazzi M, Cesari F, Rosso G et al. Reticulated platelets and platelet reactivity in renal transplant recipients receiving antiplatelet therapy. *Transplant Proc*. 2010 May;42(4):1156-7.

18. Cesari F, Marcucci R, Gori AM et al. High platelet turnover and reactivity in renal transplant recipients patients. *Thromb Haemost*. 2010 Oct;104(4):804-10.

- 19. Eng M**, Brock G, Li X et al. Perioperative anticoagulation and antiplatelet therapy in renal transplant: is there an increase in bleeding complication? *Clin Transplant*. 2011 Mar-Apr;25(2):292-6.
- 20. Adeseun GA**, Rivera ME, Thota S, Joffe M, Rosas SE. Metabolic syndrome and coronary artery calcification in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2008 Sep 15;86(5):728-32.
- 21. Sidó Z**. A trombocita aggregáció-gátlás metabolikus szindrómában. *Hippocrates*, 2006: VIII./9., 67-9.
- 22. Lentine KL**, Xiao H, Brennan DC. The impact of kidney transplantation on heart failure risk varies with candidate body mass index. *Am Heart J*. 2009 Dec;158(6):972-82
- 23. Nicoletto BB**, Fonseca NK, Manfro RC, Gonçalves LF, Leitão CB, Souza GC. Effects of obesity on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2014 Jul 27;98(2):167-76.
- 24. Vergoulas G**. Antihypertensive agents and renal transplantation. *Hippokratia*. 2007 Jan;11(1):3-12.
- 25. Kasiske BL**, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Sep;11(9):1735-43.
- 26. Małyszko JI**, Małyszko JS, Takada A, Myśliwiec M. Effects of immunosuppressive drugs on platelet aggregation in vitro. *Ann Transplant*. 2002;7(1):55-68.
- 27. Shirali AC**, Bia MJ. Management of cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar;3(2):491-504.
- 28. Ducloux D**, Kazory A, Chalopin JM. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study. *Kidney Int*. 2004 Jul;66(1):441-7.

- 29. Humar A**, Gillingham K, Payne WD, Sutherland DE, Matas AJ. Increased incidence of cardiac complications in kidney transplant recipients with cytomegalovirus disease. *Transplantation*. 2000 Jul 27;70(2):310-3.
- 30. Ariza-Heredia EJ**, Beam EN, Lesnick TG, Cosio FG, Kremers WK, Razonable RR. Impact of urinary tract infection on allograft function after kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2014 Jun;28(6):683-90.
- 31. Gołębiewska JE**, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B. Urinary tract infections during the first year after renal transplantation: one center's experience and a review of the literature. *Clin Transplant*. 2014 Nov;28(11):1263-70.
- 32. Hirsch HH**. Polyomavirus BK nephropathy: a (re-)emerging complication in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2002 Jan;2(1):25-30.
- 33. Mengel M**, Marwedel M, Radermacher J, et al. Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:1190.
- 34. Mayr M**, Nickeleit V, Hirsch HH, Dickenmann M, Mihatsch MJ, Steiger J. Polyomavirus BK nephropathy in a kidney transplant recipient: critical issues of diagnosis and management. *Am J Kidney Dis*. 2001;38:E13.
- 35. Drachenberg CB**, Papadimitriou JC, Wali R, et al. Improved outcome of polyoma virus allograft nephropathy with early biopsy. *Transplant Proc*. 2004;36:758.
- 36. Weikert BC**, Blumberg EA. Viral infection after renal transplantation: surveillance and management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar;3 Suppl 2:S76-86.
- 37. Silkensen JR**. Long-term complications in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Mar;11(3):582-8.
- 38. Vrotniakaite K**, Jaceviciute R, Rudminiene I et al. Malignancy after renal transplantation: a single-center experience. *Ann Transplant*. 2014 Sep 15;19:456-63.

- 39. Weisinger JR**, Carlini RG, Rojas E, Bellorin-Font E. Bone disease after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Nov;1(6):1300-13.
- 40. Matuszkiewicz-Rowińska J**. KDIGO clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of mineral and bone disorders in chronic kidney disease. *Pol Arch Med Wewn*. 2010 Jul;120(7-8):300-6.
- 41. Aneesh S**, Jatinder K, Sandeep S, M S Ansari, Rakesh K. Vascular complication in live related renal transplant: An experience of 1945 cases. *Indian J Urol*. 2013 Jan-Mar; 29(1): 42–47.
- 42. Aktas S**, Boyvat F, Sevmis S, Moray G, Karakayali H, Haberal M. Analysis of vascular complications after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2011 Mar;43(2):557-61.
- 43. Asadpour A**, Molaei M, Yaghoobi S. Management of ureteral complications in renal transplantation: prevention and treatment. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011 Jan;22(1):72-4.
- 44. Berli JU**, Montgomery JR, Segev DL et al. Surgical Management of Early and Late Ureteral Complications after Renal Transplantation: Techniques and Outcomes. *Clin Transplant*. 2014 Oct 13.
- 45. Culty T**, Timsit MO, Neuzillet Y, Badet L, Kleinclauss F. Urological complications of renal transplantation. *Prog Urol*. 2014 Oct;24(12):723-32.
- 46. Suarez O**, Pardo M, Gonzalez S et al. Diabetes mellitus and renal transplantation in adults: is there enough evidence for diagnosis, treatment, and prevention of new-onset diabetes after renal transplantation? *Transplant Proc*. 2014;46(9):3015-20.
- 47. Behzad E**, Mohsen M, Mahmood S, Mehrdad E, Mehrdad T. The impact of cytomegalovirus infection on new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: a review on current findings. *J Nephropathol*. Oct 2014; 3(4): 139–148.

- 48. Hjelmesaeth J**, Hartmann A, Leivestad T et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int.* 2006 Feb;69(3):588-95.
- 49. Patterson CC**, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet.* 2009 Jun 13;373(9680):2027-33.
- 50. Rayhill SC**, D'Alessandro AM, Odorico JS, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation and living related donor renal transplantation in patients with diabetes: Is there a difference in survival? *Ann Surg.* 2000;23:417–23.
- 51. Lipshutz GS**, Wilkinson AH. Pancreas-kidney and pancreas transplantation for the treatment of diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36:1015–38.
- 52. Stadler M**, Auinger M, Anderwald C et al. Long-term mortality and incidence of renal dialysis and transplantation in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3814–20.
- 53. Gross JL**, de Azevedo MJ, Silveiro SP et al. Diabetic nephropathy: Diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care.* 2005;28:164–76.
- 54. Nishimura R**, Dorman JS, Bosnyak Z et al. Incidence of ESRD and survival after renal replacement therapy in patients with type 1 diabetes: A report from the Allegheny County Registry. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:117–24.
- 55. Isla Pera P**, Moncho Vasallo J, Torras Rabasa A et al. Quality of life in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 2009 Sep-Oct;23(5):600-5.

- 56. Ziaja J**, Bozek-Pajak D, Kowalik A, Król R, Cierpka L. Impact of pancreas transplantation on the quality of life of diabetic renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2009 Oct;41(8):3156-8.
- 57. Smith GC**, Trauer T, Kerr PG, Chadban SJ. Prospective quality-of-life monitoring of simultaneous pancreas and kidney transplant recipients using the 36-item short form health survey. *Am J Kidney Dis.* 2010 Apr;55(4):698-707.
- 58. Jeffrey R**, Alan CF, Samer A et al. Pancreas transplantation: lessons learned from a decade of experience at Wake Forest Baptist Medical Center. *Rev Diabet Stud.* 2011, 8(1):17-27.
- 59. Grochowiecki T**, Gałązka Z, Madej K et al. Surgical complications related to transplanted pancreas after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2014;46(8):2818-21.
- 60. Grochowiecki T**, Gałązka Z, Madej K et al. Early complications related to the transplanted kidney after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2014;46(8):2815-7.
- 61. Sollinger HW**, Odorico JS, Becker YT, D'Alessandro AM, Pirsch JD. One thousand simultaneous pancreas-kidney transplants at a single center with 22-year follow-up. *Ann Surg.* 2009 Oct;250(4):618-30.
- 62. Biesenbach G**, Königsrainer A, Gross C, Margreiter R. Progression of macrovascular diseases is reduced in type 1 diabetic patients after more than 5 years successful combined pancreas-kidney transplantation in comparison to kidney transplantation alone. *Transpl Int.* 2005 Sep;18(9):1054-60.
- 63. Jermendy Gy**, Nádas J, Szigethy E et al. A cukorbetegség és az emelkedett éhomi vércukor prevalenciája a hazai felnőtt korú (20-69 éves) lakosság körében: reprezentatív keresztmetszeti szűrővizsgálat eredményei. *Magyar Belorv Arch* 2008;61: 203-207.

- 64.** A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai irányelve a zsíryanycsere-zavarokról (dyslipidaemiákról) Egészségügyi Közlöny LX. évf. (2010) 18:2787-2805
- 65. Fernández CR,** Fernandez GR, Esteban RRJ, Peña AMP. Longitudinal study of weight and body mass index after renal transplantation during 5 years of evolution. *Nutr Hosp.* 2014 Aug 1;30(2):287-92.
- 66. Balku E,** Demjén T, Kimmel Z, Varsányi P, Vitrai J. Felnőtt Dohányzás Felmérés 2013. <http://www.fokuszpont.dohanyzasvisszaszoritasa.hu/hu/content/hazai-es-kulfoldi-adatok-tanulmanyok> (2014. december 09.)
- 67. Corbett C,** Armstrong MJ, Neuberger J. Tobacco smoking and solid organ transplantation. *Transplantation.* 2012 Nov 27;94(10):979-87.
- 68. Paul GK,** Sen B, Rahman MZ, Ali M, Rahman MM, Rokonuzzaman SM. Correlation of Platelet Count and Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *Mymensingh Med J.* 2014 Oct;23(4):637-43.
- 69. Fox CS,** Muntner P, Chen AZ et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation* 2010; 121: 357-365.
- 70. Schiffrin EL,** Lipman ML and Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007; 116: 85-97.
- 71. McCullough PA,** Jurkovic CT, Pergola PE et al. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med* 2007; 167: 1122-1129.

- 72.** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155.
- 73. Grotz W,** Siebig S, Olschewski M et al. Low-dose aspirin therapy is associated with improved allograft function and prolonged allo-graft survival after kidney transplantation. *Transplantation* 2004;77: 1848–1853.
- 74. Joep P,** Guy De B, Helmut G et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) *European Heart Journal* (2012) 33: 1635–1701.
- 75. Achneck HE,** Sileshi B, Parikh A, Milano CA, Welsby IJ, Lawson JH. Pathophysiology of bleeding and clotting in the cardiac surgery patient: from vascular endothelium to circulatory assist device surface. *Circulation*. 2010 Nov 16;122(20):2068-77.
- 76. Previtali E,** Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*. 2011;9:120–38.
- 77. Cines DB,** Pollak ES, Buck CA et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*. 1998;91:3527–61.
- 78. Heemskerk JW,** Bevers EM, Lindhout T. Platelet activation and blood coagulation. *Thromb Haemost*. 2002;88:186–93.11.
- 79. Ashby B,** Daniel JL, Smith JB. Mechanisms of platelet activation and inhibition. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1990;4:1–26.
- 80. Patrono C,** García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353(22):2373–2383.

- 81. Smith SC Jr.,** Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. Endorsed by the national heart, lung, and blood institute. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(10):2130–2139.
- 82. Angiolillo DJ,** Guzman LA, Bass TACurrent antiplatelet therapies: benefits and limitations. *Am Heart J*. 2008 Aug; 156(2 Suppl):S3-9.
- 83. Desager JP.** Clinical pharmacokinetics of ticlopidine. *Clin Pharmacokinet*. 1994;26:347–355.
- 84. McTavish D,** Faulds D, Goa KL. Ticlopidine: an updated review of its pharmacology and therapeutic use in platelet-dependent disorders. *Drugs*. 1990;40:238–259.
- 85. Gent M,** Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, Panak E, Roberts RS, Sicurella J, Turpie AG. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet*. 1989;1:1215–1220.
- 86. Wallentin L,** Varenhorst C, James S, et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y₁₂ receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008;29:21–30.
- 87. Dobesh PP,** Oestreich JH. Ticagrelor: pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety. *Pharmacotherapy*. 2014 Oct;34(10):1077-90.
- 88. Whayne TF.** A review of the role of anticoagulation in the treatment of peripheral arterial disease. *Int J Angiol*. 2012 Dec;21(4):187-94.
- 89. Born G,** Patrono C Antiplatelet drugs. *Br J Pharmacol*. 2006 Jan; 147 Suppl 1():S241-51.

- 90. Altman R**, Carreras L, Diaz R, et al. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *British Medical Journal*. 1994;308(6921):81–106.
- 91. CAPRIE Steering Committee**. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.
- 92. Wiviott SD**, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15; 357(20):2001-15.
- 93. Peterson P**, Hayes TE, Arkin CF et al. The preoperative bleeding time test lacks clinical benefit: College of American Pathologists' and American Society of Clinical Pathologists' position article. *Arch Surg*. 1998 Feb;133(2):134-9.
- 94. Karger R**, Donner-Banzhoff N, Müller HH, Kretschmer V, Hunink M. Diagnostic performance of the platelet function analyzer (PFA-100) for the detection of disorders of primary haemostasis in patients with a bleeding history—a systematic review and meta-analysis. *Platelets*. 2007 Jun;18(4):249-60.
- 95. Hayward CP**, Pai M, Liu Y et al. Diagnostic utility of light transmission platelet aggregometry: results from a prospective study of individuals referred for bleeding disorder assessments. *J Thromb Haemost*. 2009 Apr;7(4):676-84.
- 96. Shah U**, Ma AD. Tests of platelet function. *Curr Opin Hematol*. 2007 Sep;14(5):432-7.
- 97. Ohmori T**, Yatomi Y, Nonaka T, et al. Aspirin resistance detected with aggregometry with aggregometry cannot be explained by cyclooxygenase activity: involvement of other signalling pathways in cardiovascular events of aspirin treated patients. *J Thromb Haemostat*. 2006;4:1271–8.

- 98. Da Luz LT**, Nascimento B, Rizoli S: Thrombelastography (TEG®): practical considerations on its clinical use in trauma resuscitation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2013, 21:29.
- 99. Saraf S**, Bensalha I, Gorog DA. Antiplatelet Resistance-Does it Exist and How to Measure it? *Clin Med Cardiol.* 2009 Sep 3;3:77-91.
- 100. Abacı O**, Kılıçkesmez KO. Aspirin resistance: Where are we now? *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013 Jun;13(4):370-3.
- 101. Garabedian T**, Alam S. High residual platelet reactivity on clopidogrel: its significance and therapeutic challenges overcoming clopidogrel resistance. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2013 Mar;3(1):23-37.
- 102. Mani H**, Lindhoff-Last E. Resistance to acetylsalicylic acid and clopidogrel: current status. *Hamostaseologie.* 2006 Aug;26(3):229-38.
- 103. Campo G**, Fileti L, de Cesare N et al. Long-term clinical outcome based on aspirin and clopidogrel responsiveness status after elective percutaneous coronary intervention: a 3T/2R (tailoring treatment with tirofiban in patients showing resistance to aspirin and/or resistance to clopidogrel) trial substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Oct 26;56(18):1447-55.
- 104. Li J**, Song M, Jian Z et al. Laboratory aspirin resistance and the risk of major adverse cardiovascular events in patients with coronary heart disease on confirmed aspirin adherence. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21(3):239-47. Epub 2013 Nov 7.
- 105. Hennekens CH**, Schror K, Weisman S, FitzGerald GA. Terms and conditions: semantic complexity and aspirin resistance. *Circulation* 2004 Sep 21;110(12):1706-8.
- 106. Dussailant NG**, Zapata MM, Fardella BP, Conte LG, Cuneo VM. Frequency and characteristics of aspirin resistance in Chilean cardiovascular patients. *Rev Med Chil.* 2005 Apr;133(4):409-17.

- 107. Eskandarian R**, Darabian M, Heshmatnia J, Ghorbani R. Acetyl salicylic acid resistance in patients with chronic stable angina and the correlation with coronary risk factors. *Saudi Med J*. 2012 Jan; 33(1):39-43.
- 108. Cerbone AM**, Macarone-Palmieri N, Saldalamacchia G, Coppola A, Di Minno G, Rivellese AA. Diabetes, vascular complications and antiplatelet therapy: open problems. *Acta Diabetol*. 2009 Dec;46(4):253-61.
- 109. Schroeder WS**, Ghobrial L, Gandhi PJ. Possible mechanisms of drug-induced aspirin and clopidogrel resistance. *J Thromb Thrombolysis*. 2006 Oct;22(2):139-50.
- 110. Ferguson AD**, Dokainish H, Lakkis N. Aspirin and clopidogrel response variability: review of the published literature. *Tex Heart Inst J*. 2008;35(3):313-20.
- 111. Postuła M**, Tarchalska-Kryńska B, Filipiak KJ et al. Factors responsible for "aspirin resistance" - can we identify them? *Kardiol Pol*. 2010 Apr;68(4):403-11.
- 112. Kenneth A**, Schwartz MD. Aspirin Resistance - A Clinical Review Focused on the Most Common Cause, Noncompliance. *Neurohospitalist*. Apr 2011; 1(2): 94–103.
- 113. Michos ED**, Ardehali R, Blumenthal RS, Lange RA, Ardehali H. Aspirin and clopidogrel resistance. *Mayo Clin Proc*. 2006 Apr;81(4):518-26.
- 114. Weng Z**, Li X, Li Y, Lin J, Peng F, Niu W. The association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Nov 14;8(11):e78093.
- 115. Tan C**, Lu X, Chen W, Chen S. Serum ubiquitin via CXC chemokine receptor 4 triggered cyclooxygenase-1 ubiquitination possibly involved in the pathogenesis of aspirin resistance. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2014 Sep 29.
- 116. Fitzgerald DJ**, Maree A. Aspirin and clopidogrel resistance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007:114-20.

- 117. Aksu HU**, Oner E, Erturk M et al. Aspirin resistance in patients with impaired renal functions. *Kardiol Pol.* 2014;72(4):331-8.
- 118. Lepäntalo A**, Virtanen KS, Heikkilä J, Wartiovaara U, Lassila R. Limited early antiplatelet effect of 300 mg clopidogrel in patients with aspirin therapy undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J.* 2004 Mar;25(6):476-83.
- 119. 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 Jun 29;109(25):3171-5.
- 120. Lev EI**, Patel RT, Maresh KJ et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jan 3;47(1):27-33.
- 121. Gurbel PA**, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation.* 2003 Jun 17;107(23):2908-13.
- 122. Lau WC**, Waskell LA, Watkins PB et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation.* 2003 Jan 7;107(1):32-7.
- 123. Jia S**, Xiaojing L, Qinglin Y et al. Association of P2Y12 Gene Promoter DNA Methylation with the Risk of Clopidogrel Resistance in Coronary Artery Disease Patients. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 450814.
- 124. Aalamian Z.** Reducing adverse effects of immunosuppressive agents in kidney transplant recipients. *Prog Transplant.* 2001 Dec;11(4):271-82.
- 125. Dashti-Khavidaki S**, Moghaddas A, Heydari B, Khalili H, Lessan-Pezeshki M, Lessan-Pezeshki M. Statins against drug-induced nephrotoxicity. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(4):588-608.

- 126. Campbell CL**, Smyth S, Montalescot G., Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: A systematic review. *JAMA*, 297 (2007), pp. 2018–2024
- 127. Macchi L**, Christiaens L, Brabant S et al. Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate. *Thromb Res*. 2002 Jul 15;107(1-2):45-9.
- 128. Borna C**, Lazarowski E, van Heusden C, Ohlin H, Erlinge D. Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels. *Thromb J*. 2005 Jul 26;3:10.
- 129. Chen ZM**, Jiang LX, Chen YP et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 5;366(9497):1607-21.
- 130. Yusuf S**, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001 Aug 16;345(7):494-502.
- 131. Bhatt DL**, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006 Apr 20;354(16):1706-17. Epub 2006 Mar 12.
- 132. Mehta SR**, Tanguay JF, Eikelboom JW et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010 Oct 9;376(9748):1233-43.
- 133. Cuisset T**, Frere C, Quilici J et al. Benefit of a 600-mg loading dose of clopidogrel on platelet reactivity and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation

acute coronary syndrome undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Oct 3;48(7):1339-45.

134. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA.* 2011 Mar 16;305(11):1097-105.

135. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2006 May;27(10):1166-73. Epub 2006 Apr 18.

136. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jan 3;47(1):27-33.

137. Aleil B, Jacquemin L, De Poli F et al. Clopidogrel 150 mg/day to overcome low responsiveness in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results from the VASP-02 (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein-02) randomized study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008 Dec;1(6):631-8.

138. 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 Feb 13;115(6):708-16.

139. 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 Aug;28(15):1814-9.

- 140. del Castillo-Carnevali H**, Barrios AV, Zamorano GJL et al. Antiplatelet therapy: resistance to traditional antiaggregation drugs and role of new antiplatelet agents. *Med Clin (Barc)*. 2014 Sep 9;143(5):222-9.
- 141. Jernberg T**, Payne CD, Winters KJ et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006 May;27(10):1166-73.
- 142. Alexopoulos D**, Dimitropoulos G, Davlourous P et al. Prasugrel overcomes high on-clopidogrel platelet reactivity post-stenting more effectively than high-dose (150-mg) clopidogrel: the importance of CYP2C19*2 genotyping. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011 Apr;4(4):403-10.
- 143. Montalescot G**, Sideris G, Cohen R et al. Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome. The randomised, double-blind ACAPULCO study. *Thromb Haemost*. 2010 Jan;103(1):213-23.
- 144. Wallentin L**, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57.
- 145. Gurbel PA**, Bliden KP, Butler K et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation*. 2010 Mar 16;121(10):1188-99.
- 146. Matas AJ**, Smith JM, Skeans MA et al. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant*. 2014 Jan;14 Suppl 1:11-44.
- 147. Lentine KL**, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Feb;16(2):496-506.

- 148. Kawagishi T**, Nishizawa Y, Konishi T et al. High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 48: 820–826, 1995
- 149. Zoungas S**, Ristevski S, Lightfoot P et al. Carotid artery intima-medial thickness is increased in chronic renal failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 27: 639–641, 2000
- 150. Seliger S**, Gillen D, Kestenbaum B, Ball A, Wasse H, Stehman-Breen C. A comparison of stroke rates among the dialysis and general populations. *J Am Soc Nephrol* 13: 438A, 2002
- 151. Seliger S**, Gillen D, Tirschwell D, Wasse H, Kestenbaum BR, Stehman-Breen CO. Risk factors for incident stroke among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Oct;14(10):2623-31.