

**A TROMBOCITA AGGREGÁCIÓ ÉS TELJES VÉR  
VISZKOZITÁS MÉRÉSÉNEK JELENTŐSÉGE AZ  
ALAPKUTATÁSBAN ÉS A KLINIKAI GYAKORLATBAN**

**Ph.D. értekezés tézisei**

**Dr. Alexy Tamás**

Program- és témavezető: Prof. Dr. Tóth Kálmán

PTE ÁOK

I. sz. Belgyógyászati Klinika

Pécs

2005

## TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke	3
1. Bevezetés	4
2. Célkitűzések	6
3. A rutinszerűen alkalmazott trombocita aggregáció gátló gyógyszerek hatékonyságának, valamint a hosszútávú kezelés laboratóriumi és klinikai hatékonyságának megítélése	
3.1 Betegek és módszerek	7
3.2 Eredmények	8
4. Poly(ADP-ribóz) polimeráz gátló vegyületek trombocita aggregáció gátló hatása	
4.1 Módszerek	9
4.2 Eredmények	10
5. Egy új, automata, kapilláris elven működő teljes vér viszkoziméter hitelesítése és a mérések reprodukálhatóságának vizsgálata	
5.1 Módszerek	11
5.2 Eredmények	12
6. Következtetések	14
7. A szerző publikációi	16
Köszönetnyilvánítás	24

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AICS	akut ischaemiás coronaria szindróma
ADP	adenozin difoszfát
ASA	acetil szalicilsav
CLP	clopidogrel
IS	ischaemiás stroke
PARP	poly(ADP-ribóz) polimeráz
PPP	trombocita-dús plazma
PRP	trombocita-szegény plazma
ROS	oxigén szabadgyökök (reactive oxygen species)
TIA	transziens ischaemiás attack
TIC	ticlopidine
TXA <sub>2</sub>	tromboxan A <sub>2</sub>

## 1. BEVEZETÉS

Az atherosclerosis az érfalak diffúz, steril gyulladáshoz vezető folyamat, mely tünetmentesen kezdődik kora gyermekkorban. A kezdetben megfigyelhető funkcionális eltéréseket később struktúrális elváltozások követik, mely során az érlumen átmérőjét szűkítő atheroscleroticus plakkok alakulnak ki. A megváltozott haemorheológiai faktorok, mechanikai erőhatások és egyes plazmaenzimek elősegítik ezen plakkok ruptúráját, mely fokozott helyi trombocita adhézióhoz, aktivációhoz, majd aggregációhoz vezet. A méretében növekvő, vértrombusok az érlumen teljes elzáródását és így akut ischaemias coronaria szindróma (AICS), tranzienis ischaemias attack (TIA) vagy ischaemias stroke (IS) kialakulását okozhatja.

Számos korábbi tanulmány igazolta, hogy a szekunder prevenció során alkalmazott acetil szalicilsav (ASA) hatékonyan csökkenti a súlyos cardio- és cerebrovascularis események ismételt előfordulását és a mortalitást. Ezen klinikai végpontú tanulmányokban azonban nem végeztek vizsgálatokat a gyógyszer hatékonyságának pontos, laboratóriumi módszerekkel történő megítélésére. A trombocita aggregometria széleskörű elterjedésével vált világossá, hogy az alkalmazott terápia ellenére a betegek egy részénél nem alakul ki a vértrombusok funkciójának megfelelő gátlása (ASA non-reszponzió), illetve egyeseknél idővel csökken az ASA hatékonysága (ASA rezisztencia). Újabb vizsgálatok igazolták az ADP receptor blokkolók családjába tartozó ticlopidine (TIC) és clopidogrel (CLP) kiemelkedő klinikai hatékonyságát a szekunder prevenció során. Ezen tanulmányok ugyanakkor szintén rámutattak a tienopiridin kezelésre rezisztens betegek általános előfordulására. Mindezen megfigyelések hangsúlyozzák az egyénre szabott, laboratóriumi módszerekkel rendszeresen ellenőrzött trombocita aggregáció gátló kezelés fontosságát.

Míg az ischaemias szívbetegség klasszikus rizikófaktora régóta ismertek, a haemorheológiai tényezők kóros szerepe csak az utóbbi évtizedben igazolódott egyértelműen. Kiemelkedő klinikai jelentőséggel bír a teljes vér viszkozitásának emelkedése, mivel ez elősegítheti az atheroscleroticus plakkok kialakulását, progresszióját, valamint azok ruptúráját. Habár számos teljes vér viszkoziméter van kereskedelmi forgalomban, sajnos ezek legtöbbször nem alkalmasak a minta viszkozitásának gyors, egyszerű, betegágy mellett is elvégezhető mérésére. A fentebb említett problémák ösztönözték egy új, számítógép-vezérelt kapilláris viszkoziméter kifejlesztését (Rheolog™, Rheologics, Inc., Exton, PA, USA), mely széles shear rate tartományban alkalmas a vér viszkozitásának gyors megítélésére. A

Rheolog<sup>TM</sup> által nyert adatok hitelességének és reprodukálhatóságának ellenőrzéséhez azonban további vizsgálatok szükségesek.

Az oxigén szabad gyökök olyan reaktív kémiai molekulák, melyek a szervezet számos fiziológiás folyamatában vesznek részt. Kóros körülmények között azonban szerepet játszanak a DNS, illetve egyéb sejtalkotók károsításában, enzimek és hormonok inaktiválásában, továbbá a trombociták aktivációját és a haemorheologiai paraméterek nem kívánatos eltérését eredményezhetik. A poly(ADP-ribóz) polimeráz (PARP) egy nukleáris enzim, melynek aktivitása jelentős mértékben fokozódik a DNS lánc károsodása esetén. A tartósan magas enzimműködés következményeként intracellularis energiahiány alakulhat ki, mely tovább súlyosbíthatja a szabad gyökök okozta károsodásokat, és akár sejthalált is előidézhethet. Számos korábbi vizsgálat igazolta a PARP gátló vegyületek jelentőségét az ischaemiás sejtkárosodások csökkentésében. Az e tekintetben leghatékonyabbnak ítélt PARP gátló molekulák szerkezete jelentős hasonlóságot mutat az adenin térszerkezetével, mely felvetette annak lehetőségét, hogy ezen vegyületek esetleg kötődhetnek a trombociták felszínén található adenzin difoszfát (ADP) receptorokhoz is, blokkolva ezáltal a vérlemezkék ADP-indukálta aggregációját. A PARP gátlók ezen újonnan leírt tulajdonsága hasznosan egészítheti ki a szekunder prevenció során alkalmazott ASA és tienopiridin származékok trombocita aggregáció gátló hatékonyságát.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

1. A rutinszerűen alkalmazott trombocita aggregáció gátló kezelés (acetil szalicilsav és tienopiridin származékok) hatékonyságának aggregometriával történő felmérése cardio- és cerebrovascularis betegeknél.
2. Az ASA és tienopiridin származékok trombocita aggregáció gátló hatékonyságának hosszútávú követése. Vizsgálni kívánjuk azon feltételezés hitelességét, hogy a hosszútávú, fix dózisu ASA, ticlopidine és clopidogrel kezelés során fokozatosan csökken a vérlemezkék érzékenysége ezen gyógyszerek iránt.
3. Hosszútávú, prospekív vizsgálat keretében kívánjuk összehasonlítani a trombocita aggregáció gátló terápia aggregometriával mért hatékonyságát és a kedvezőtlen cardio-, és cerebrovascularis események (akut coronaria szindróma, TIA, stroke) gyakoriságát.
4. Az adeninhez hasonló molekulaszervezetű PARP gátló vegyületek esetleges trombocita aggregáció gátló tulajdonságának felderítése. Tanulmányozni kívánjuk továbbá, hogy az általunk vizsgált PARP gátló molekulák képesek-e csökkenteni, esetleg teljesen kivédeni a trombociták heparin jelenlétében kialakuló túlérzékenységét.
5. Egy újonnan kifejlesztett kapilláris viszkoziméter megbízhatóságának, valamint a mérések reprodukálhatóságának vizsgálata. A Rheolog<sup>TM</sup>-al nyert adatokat össze kívánjuk hasonlítani a Brookfield és a Contraves viszkoziméterek eredményeivel. További célunk annak megítélése, hogy a vérminták különböző körülmények között történő tárolása befolyásolja-e a teljes vér viszkozitásának értékeit.

### **3. A RUTINSZERŰEN ALKALMAZOTT TROMBOCITA AGGREGÁCIÓ GÁTLÓ GYÓGYSZEREK HATÉKONYSÁGÁNAK, VALAMINT A HOSSZÚTÁVÚ KEZELÉS LABORATÓRIUMI ÉS KLINIKAI HATÉKONYSÁGÁNAK MEGÍTÉLÉSE**

#### **3.1 Betegek és módszerek**

##### *3.1.1 Keresztmetszeti vizsgálat*

Tanulmányunk első részében 2819, trombocita aggregáció gátló kezelésben részesülő betegnél (1664 férfi, 1155 nő, átlagéletkor:  $62\pm 12$  év) mértük fel az alkalmazott ASA és tienopiridin származékok hatékonyságát. A kezelés indikációja, valamint az orvosi ellenőrzések rendszeressége alapján betegeinket öt alcsoportba soroltuk: (1) Akut ischaemiás coronaria szindrómán átesett betegek, (2) Rehabilitációs osztályon fekvő krónikus ischaemiás szívbeteg, (3) Kardiológiai szakambulanciáról vizsgálatra küldött krónikus ischaemiás szívbeteg, (4) Krónikus cerebrovasularis betegek, (5) Családorvosi körzetekből aggregometriás vizsgálatra küldött betegek.

##### *3.1.2 Utánkövetéses tanulmány*

A keresztmetszeti vizsgálatba bevont személyek 71%-a vett részt utánkövetéses tanulmányunkban. Ezen jól együttműködő betegek esetében a trombocita aggregáció gátló gyógyszerek hatékonyságát félévente, 2 éven át ellenőriztük laboratóriumunkban; kezelésüket az aggregometriás eredményeknek megfelelően módosítottuk. Ezen betegcsoport adatait feldolgozva vizsgáltuk továbbá azon feltételezés hitelességét, hogy a fix dózisú ASA, TIC és CLP kezelés hatékonysága fokozatosan csökken a szekunder prevenció során.

##### *3.1.3 Prospektív vizsgálat*

Prospektív vizsgálatunkban a trombocita aggregáció gátló kezelés aggregometriával mért hatékonyságát, valamint a cardio- és cerebrovasularis morbiditás és mortalitás gyakoriságát vetettük össze. Ezidáig 330 beteg (186 férfi, 144 nő, átlagéletkor:  $62\pm 12$  év) adatait dolgoztuk fel, az átlagos utánkövetési idő 24 hónap volt.

##### *3.1.4 Trombocita aggregometria*

A trombocita aggregáció méréséhez szükséges vérmintákat cubitalis vénából vettük 3,8%-os nátrium-citrát tartalmú Vacutainer<sup>®</sup> csövekbe. A többszöri centrifugálás során elsőként trombocita dús (PRP), majd trombocita szegény plazmát (PPP) nyertünk; a vérlemezkék aggregációját ADP-vel (végső koncentráció:  $5\mu\text{M}$  és  $10\mu\text{M}$ ), kollagénnel

(2 $\mu$ g/ml), illetve adrenalin (10 $\mu$ M) indukáltuk. Vizsgálatainkat a turbidimetriás elven működő Carat TX-4 (Carat Diagnosztika Kft., Budapest) trombocita aggregométerrel végeztük, mely az induktorokkal kiváltott aggregáció mértékét a PPP-PRP optikai sűrűségkülönbségéhez viszonyítva számolja. Az ASA hatásának vizsgálatához a kollagén- és adrenalin-, míg tienopiridin származékok szedése esetén az ADP-indukálta vérlemezke választ vizsgáltuk. Az aggregáció maximumának csökkenését akkor tekintettük az alkalmazott terápia következményének, ha az a kezeletlen kontroll populációra jellemző normál tartományon (átlag $\pm$ 2SD) kívül esett, ellenkező esetben hatástalannak véleményeztük a kezelést.

## **3.2 Eredmények**

### *3.2.1 Keresztmetszeti vizsgálat*

Valamennyi trombocita aggregáció gátló gyógyszer hatékonyságát figyelembe véve a laboratóriumiilag non-reszponder betegek előfordulási aránya 31%-nak adódott. Az ASA monoterápiában részesülők 35%-ában nem volt megfelelő terápiás hatás kimutatható, eredményeink szerint ugyanakkor a gyógyszer dózisának emelésével arányosan nőtt a hatékonyan kezelt személyek száma. Tienopiridin származékok esetében a non-responder betegek arányát 21%-nak, míg kombinációs terápia mellett 14%-nak találtuk.

Az egyes betegcsoportok adatait feldolgozva jelentős különbségeket észleltünk az ASA non-reszponzió gyakoriságában, mely megfigyelés háttérében felmerül a betegek rendszertelen orvosi ellenőrzése, valamint a nem megfelelő gyógyszereszedési compliance. Vizsgálatunk rámutatott továbbá a tienopiridin non-reszponder betegek általános előfordulására az általunk vizsgált betegpopulációban.

### *3.2.2 Utánkövetéses tanulmány*

A vizsgálatunka bevont, fix dózisú ASA kezelésben részesülő betegek mintegy 39%-a vált terápia rezisztenssé az utánkövetés 24 hónapja során. A laboratóriumiilag nem megfelelő eredményt követően az ASA napi dózisát 325mg-ra emeltük (napi 100mg ASA szedése esetén), mely a megelőzően rezisztens betegek 79%-ánál hatékonyan gátolta a vérlemezkék kollagén- és adrenalin-indukálta aggregációját. Az emelt dózisú terápiára sem reagáló egyének esetén a kezelést valamely tienopiridin származékkal folytattuk, mely gyógyszer váltás a betegek 89%-ában hatékonynak bizonyult. Az utánkövetés 2 éve alatt nem tapasztaltuk a TIC és CLP terápia aggregometriával mérhető hatékonyságának csökkenését.



### 3.2.3 *Prospektív vizsgálat*

A kedvezőtlen klinikai eseményt (AICS, stroke, TIA) elszenvedők körében a hatástalan trombocita aggregáció gátló terápia arányát kiemelkedően magasnak, mintegy 50%-nak találtuk. Ezen betegcsoport eredményeivel szemben, az utánkövetés ideje alatt mindvégig panaszmentes személyek esetében a laboratóriumiilag nem megfelelően kezelték aránya szignifikánsan alacsonyabbnak, alig 30%-nak adódott ( $p < 0,001$ ). Ezen eredményeink felhívják a figyelmet az aggregometriával rendszeresen kontrollált, egyéni szükségleteknek megfelelő trombocita aggregáció gátló kezelés jelentőségére.

## **4. POLY(ADP-RIBÓZ) POLIMERÁZ GÁTLÓ VEGYÜLETEK TROMBOCITA AGGREGÁCIÓ GÁTLÓ HATÁSA**

### **4.1 Módszerek**

#### *4.1.1 A laboratóriumi módszer hitelesítése és a PARP gátló molekulák trombocita aggregáció gátló tulajdonsága*

A kísérleteinkhez szükséges vért egészséges önkéntesektől nyertük 3,8%-os nátrium-citrát tartalmú Vacutainer® csövekbe. Mintáinkat egy kísérleti PARP gátló vegyület (4-hydroxyquinazolin [100; 500; 1000 és 1500 $\mu$ M], 2-mercapto-4(3H)-quinazolinon [100; 500; 1000 és 1500 $\mu$ M], HO-3089 [10; 20; 50; 100 és 500 $\mu$ M]) vagy egy ismert, rutinszerűen alkalmazott trombocita aggregáció gátló gyógyszer (ASA [0,25; 0,5; 1; 2; 7; 20 és 70 $\mu$ M] vagy eptifibatide [100; 200; 300; 400; 500 és 1000ng/ml]) hozzáadását követően 37°C-on 20 percig inkubáltuk.

#### *4.1.2 Trombocita aggregometria*

Az inkubációt követően mintáinkból többszöri centrifugálással PRP-t majd PPP-t nyertünk. A vérlemezkék aggregációját ADP-vel (5 $\mu$ M és 10 $\mu$ M), kollagénnel (2 $\mu$ g/ml) és adrenalinnal (10 $\mu$ M) indukáltuk. A maximális aggregáció értékét a kontroll mérés eredményéhez viszonyítottuk (ASA, eptifibatide, és PARP gátló nélkül inkubált minta).

#### *4.1.3 A növekvő koncentrációban alkalmazott ADP, valamint heparin hatása a PARP gátlóval kezelt vérlemezkék aggregációjára*

Kísérletünk kezdetén a vérmintákat magas koncentrációjú PARP gátlóval inkubáltuk, majd centrifugálással PRP-t és PPP-t izoláltunk. A vérlemezkék aggregációját növekvő

koncentrációjú ADP-vel indukáltuk (2-40 $\mu$ M), majd a maximális aggregáció értékét a gyógyszer nem tartalmazó kontroll minta eredményéhez hasonlítottuk.

További tanulmányaink során azt vizsgáltuk, hogy a PARP gátló molekulák képesek-e mérsékelni a heparin-előkezelt trombociták agonisták iránt kialakuló túlérzékenységet. Mintáinkat egy PARP gátló vegyület, valamint 5U/ml nátrium-heparin jelenlétében inkubáltuk, majd a vérlemezkék aggregációját növekvő koncentrációjú ADP-vel indukáltuk (0,5; 0,75; 1; 2,5 és 5 $\mu$ M). A maximális aggregáció értékeit a kontroll minta eredményeivel hasonlítottuk össze (5U/ml koncentrációjú heparint, de PARP gátlót nem tartalmazó minta).

## **4.2 Eredmények**

### *4.2.1 A laboratóriumi módszer hitelesítése*

Az acetyl salicylic acid az alkalmazott koncentrációval arányosan csökkentette a kollagén- és adrenalin-indukálta trombocita aggregáció maximális értékeit. Várakozásunknak megfelelően, a minták ASA-val történő előkezelése csak minimálisan befolyásolta az ADP-indukálta vérlemezke funkciókat.

Az alacsony dózisú eptifibatid kezelés szintén koncentráció-dependens módon csökkentette a trombociták aggregációját, 400ng/ml felett alkalmazva azonban az induktor típusától függetlenül blokkolta a vérlemezkék funkcióját.

### *4.2.2 A PARP gátló vegyületek trombocita aggregáció gátló tulajdonsága*

A kereskedelmi forgalomban fellelhető PARP gátló molekulák dózis-dependens módon csökkentették az trombociták ADP-indukálta aggregációját, mely hatásuk 500 $\mu$ M-os koncentráció alkalmazása esetén bizonyult szignifikánsnak. Az újonnan szintetizált kísérleti vegyületünk, a HO-3089 jelentősen hatékonyabbnak bizonyult, már 20 $\mu$ M-os koncentrációban is jelentősen csökkentette a vérlemezkék ADP-függő aggregációját.

### *4.2.3 A PARP gátló vegyületek trombocita aggregáció gátló tulajdonsága növekvő koncentrációjú ADP indukció esetén*

Az induktorként alkalmazott ADP koncentrációjának emelésével arányosan (2-40 $\mu$ M) csökkent a vizsgált PARP gátló molekulák trombocita aggregáció gátló tulajdonsága, mely végül 40 $\mu$ M-os ADP koncentráció esetén teljesen megszűnt.

### *4.2.4 A trombociták heparin-indukálta túlérzékenysége és annak mérséklése PARP gátló vegyületekkel*

Korábbi tanulmányok eredményeivel összhangban saját kísérleteink is megerősítették azon megfigyelést, hogy heparin jelenlétében a vérlemezkék laboratóriumiilag mérhető

aggregációs készsége - fix dózisban alkalmazott induktorok esetén - jelentősen fokozódik. A heparinnal egyidejűleg alkalmazott PARP gátló vegyületek jelentősen mérsékeltek a trombociták ADP-vel szemben kialakult túlérzékenységét.

## **5. EGY ÚJ, AUTOMATA, KAPILLÁRIS ELVEN MŰKÖDŐ TELJES VÉR VIZSKOZIMÉTER HITELESÍTÉSE ÉS A MÉRÉSEK REPRODUKÁLHATÓSÁGÁNAK VIZSGÁLATA**

### **5.1 Módszerek**

#### *5.1.1 Vizsgált viszkoziméter rendszerek*

Kísérleteink során három különböző teljes vér viszkoziméterrel végeztünk méréseket; a Brookfield és Contraves rendszerekkel nyert eredményeket az újonnan kifejlesztett Rheolog™ által mért viszkozitás értékekkel hasonlítottuk össze:

- Wells-Brookfield rendszer, hasznos shear rate tartomány: 75-1500s<sup>-1</sup>.
- Contraves LS-30 viszkoziméter, hasznos shear rate tartomány: 1,29- 51,2s<sup>-1</sup>.
- Rheolog™ automata kapilláris rheométer, hasznos shear rate tartomány: 1-1500s<sup>-1</sup>.

#### *5.1.2 Vérminták*

A kísérleteinkhez szükséges vérmintákat egészséges önkéntesektől nyertük EDTA tartalmú Vacutainer® csövekbe. Tanulmányaink túlnyomó többségében a vérmintákat szobahőmérsékleten tároltuk, és a méréseket a vérvételt követő 4 órán belül elvégeztük.

#### *5.1.3 A mérések reprodukálhatóságának vizsgálata*

Az ismételt mérésekhez szükséges vérmintákat öt egészséges önkéntestől (3 férfi, 2 nő, átlagéletkor: 31±4 év) nyertük, majd autolog plazma felhasználásával alacsony (átlag: 27%) és magas (átlag: 58%) hematokritú szuszpenziókat készítettünk. Ezen kísérletsorozatban mind a magas, mind pedig az alacsony hematokritú minta viszkozitását 10 alkalommal teszteltük a Rheolog™ rendszer segítségével.

#### *5.1.4 Összehasonlító vizsgálatok*

Összehasonlító vizsgálatainkat két eltérő protokoll szerint végeztük:

- Natív hematokriton végzett tesztek: a mérésekhez szükséges vérmintákat 44 egészséges önkéntestől nyertük (26 férfi, 18 nő, átlagéletkor: 37±4 év). A Brookfield és a

Contraves rendszerekkel nyert viszkozitás értékeket a Rheolog™-al végzett mérések eredményeihez hasonlítottuk („Rheolog A” és „Rheolog B”).

- Alacsony, illetve magas hematokriton végzett mérések: 8 egészséges önkéntestől nyertünk vérmintákat (4 férfi, 4 nő, átlagéletkor:  $33\pm 2$  év), majd autolog plazma felhasználásával alacsony és magas hematokritú szuszpenziókat készítettünk. A mintákat egyszer teszteltük a Brookfield és Contraves viszkoziméterekkel, majd két további alkalommal a Rheolog™ rendszerrel („Rheolog A” és „Rheolog B”).

#### *5.1.5 Tárolási kísérletek*

A mérésekhez szükséges vérmintákat 8 egészséges önkéntestől nyertük (4 férfi, 4 nő, átlagéletkor:  $30\pm 5$  év). Kísérleteink során három Vacutainer® csövet szobahőmérsékleten tároltunk, majd a vérminták viszkozitását 10 perc, 4 és 8 óra elteltével vizsgáltuk. Két mintát  $37^{\circ}\text{C}$ -os vízfürdőbe helyeztünk, és a méréseket 3 illetve 6 óra inkubációt követően végeztük el. További öt Vacutainer® csövet hűtve tároltunk ( $4^{\circ}\text{C}$ ), és a teljes vér viszkozitását 7 óra, valamint 1, 2, 3 és 4 nap elteltével ítéltük meg.

## **5.2 Eredmények**

### *5.2.1 A mérések reprodukálhatóságának vizsgálata*

A Rheolog™-al végzett ismételt mérések eredményei alapján a viszkozitás értékek közötti átlagos szórástényező (coefficient of variation) nem haladta meg az 5%-ot. Utóbbi megfigyelésünk függetlennek bizonyult a shear rate-től és a minta hematokrit értékétől is. Eredményeink alapján a Rheolog™ gyors és reprodukálható viszkozitás eredményeket szolgáltatott az általunk vizsgált teljes shear rate tartományban ( $1-1000\text{s}^{-1}$ ).

### *5.2.2 Összehasonlító vizsgálatok*

A Rheolog™-al végzett mérések adatai („Rheolog A” és „Rheolog B”) mindvégig szoros korrelációt mutattak. A natív hematokriton végzett ismételt tesztek eredményei között a legnagyobb eltérést (2%) alacsony shear rate értéknél ( $1,29\text{s}^{-1}$ ) regisztráltuk. Az általunk vizsgált shear rate tartományban ( $1,29-1500\text{s}^{-1}$ ) igen közeli egyezést találtunk a Brookfield, Contraves, valamint a Rheolog™ által meghatározott teljes vér viszkozitás értékek között, melyet az alacsony, illetve magas hematokritú szuszpenzió végzett kísérleteink is megerősítettek.

### *5.2.3 Tárolási kísérletek*

Kísérletsorozatunk eredményei szerint a teljes vér viszkozitás értékei nem változnak jelentősen a minták szobahőmérsékleten (max. 8 óra) vagy hűtve (max. 4 nap) történő tárolása

során. Kizárólag akkor tapasztaltuk a teljes vér viszkozitás értékek enyhe változását, amennyiben méréseinket a legalacsonyabb shear rate tartományban végeztük, és mintáinkat 3 órán keresztül 37°C-os vízfürdőben tároltuk. Érdekes megfigyelés továbbá, hogy a 3 órás inkubációt követően regisztrált eltérések mérséklődtek, amennyiben a vérmintákat további 3 órán át 37°C-on tároltuk.

## 6. KÖVETKEZTETÉSEK

1. Keresztszetszeti tanulmányunk megerősítette az ASA és a tienopiridin non-reszponder betegek általános előfordulását a vizsgált populációban. Az alacsony dózisú ASA kezelés nem biztosított laboratóriumiilag megfelelő trombocita aggregáció gátlást a betegek csaknem egyharmadában, ugyanakkor pozitív korrelációt találtunk a gyógyszer napi dózisa, valamint a hatékony kezelésben részesülők aránya között. A ticlopidin és clopidogrel non-reszponzió előfordulása jelentősen ritkábbnak bizonyult a vizsgált betegcsoportokban. Tanulmányunk összefüggést fedezett fel továbbá a trombocita aggregáció gátló kezelés hatékonysága, valamint az orvosi ellenőrzések rendszeressége között.
2. Utánkövetéses vizsgálatunk eredményei alapján megállapíthatjuk, hogy tanulmányunk 24 hónapja során a fix dózisú ASA kezelés trombocita aggregáció gátló hatékonysága jelentősen csökkent a betegek egy részénél. Az ASA rezisztencia kialakulása kevésbé volt gyakori magasabb napi gyógyszerdózisok alkalmazása esetén. A ticlopidin és clopidogrel terápia trombocita aggregometriával meghatározott hatékonysága nem változott az utánkövetési periódus ideje alatt. Eredményeink hangsúlyozzák az egyénileg beállított, aggregometriával rendszeresen kontrollált trombocita aggregáció gátló kezelés jelentőségét a szekunder prevenció során.
3. Prospektív vizsgálatunk eredményei alapján szoros kapcsolatot fedeztünk fel az ASA non-reszponder betegek száma, valamint a kedvezőtlen klinikai események gyakorisága között. A trombocita aggregáció gátló terápia laboratóriumi ellenőrzésével és a kezelés hatékonyságának monitorizálásával akár 40%-al is csökkenthető lehet az AICS, stroke és TIA előfordulása a szekunder prevenció során. További, nagy betegpopuláción végzett prospektív vizsgálatokra van szükség ezen előzetes eredményeink megerősítésére.
4. Valamennyi általunk vizsgált, adeninhez hasonló molekulaszervezetű PARP gátló vegyület az alkalmazott koncentrációval arányosan csökkentette az ADP-indukálta trombocita funkciókat, mely heparinnal érzékenyített vérlemezkék esetében is

megfigyelhető volt. A PARP gátló vegyületek ezen tulajdonsága ADP-receptor specifikusnak bizonyult, mivel a kezelés nem befolyásolta jelentősen sem a kollagén-, sem pedig az adrenalin-indukálta trombocita funkciókat. A vizsgált molekulák trombocita aggregáció gátló hatása növekvő ADP koncentrációk alkalmazásával mérséklődött, majd megszűnt, mely megfigyelés a kompetitív antagonizmus lehetőségét vetette fel. Tanulmányunk elsőként igazolta, hogy számos, az energiaháztartást kedvezően befolyásoló PARP gátló vegyület jelentős trombocita aggregáció gátló tulajdonsággal is rendelkezik, mely kedvezően befolyásolhatja a szöveti vérellátást csökkent perfúzióval járó állapotokban.

5. A Rheolog™-al végzett kísérleteink egyértelműen bizonyították az újonnan kifejlesztett kapillaris rheométer megbízhatóságát, valamint a viszkozitás értékek kiemelkedő reprodukálhatóságát a minta hematokritjától és a shear rate-től függetlenül. A Rheolog™ által nyert eredmények csaknem teljes összhangban voltak a Brookfield és Contraves rendszerekkel meghatározott teljes vér viszkozitás értékekkel. Az alvadásában gátolt vér 8 órán keresztül szobahőmérsékleten, illetve 4 napig 4°C-on történő tárolása csupán minimális hatással volt a teljes vér viszkozítására. A minták 37°C-on való tartós tárolása nem javasolható a viszkozitás értékek kontrollhoz viszonyított jelentős változásai miatt. Eredményeink alapján a Rheolog™ alkalmas a teljes vér viszkozításának gyors, precíz és megbízható meghatározására az alap kutatásban és a klinikai gyakorlatban egyaránt.

## 7. A SZERZŐ PUBLIKÁCIÓI

### Teljes közlemények

1. Marton Zs, Halmosi R, Horvath B, **Alexy T**, Kesmarky G, Vekasi J, Battyany I, Hideg K, Toth K. Scavenger effect of experimental and clinically used cardiovascular drugs. *J Cardiovasc Pharm* 2001;38:745-753.  
Impact faktor: 1.553
2. Horváth B, Márton Zs, Halmosi R, **Alexy T**, Szapáry L, Vékási J, Bíró Zs, Habon T, Késmárky G, Tóth K. Cerebrovascularis támadáspontú gyógyszerek szabadgyökfogó hatásának vizsgálata. *Orv Hetil* 2002;143:13-17.
3. Horvath B, Marton Zs, Halmosi R, **Alexy T**, Szapary L, Vekasi J, Biro Zs, Habon T, Kesmarky G, Toth K. In vitro antioxidant properties of pentoxiphylline, piracetam and vinpocetine. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:37-42.  
Impact faktor: 1.58
4. Márton Zs, Halmosi R, Horváth B, **Alexy T**, Késmárky G, Vékási J, Battyány I, Hideg K, Tóth K. Kísérleti stádiumban lévő és a klinikai gyakorlatban használt kardiovaszkuláris gyógyszerek antioxidáns hatásának vizsgálata. *Card Hung* 2002;32:63-69.
5. Marton Zs, Horvath B, **Alexy T**, Kesmarky G, Czopf L, Habon T, Kovacs L, Papp E, Halmosi R, Mezey B, Roth E, Toth K. Follow-up of hemorheological parameters and platelet aggregation in patients with acute coronary syndromes. *Clin Hemorheol Microcirc* 2003;29:81-94.  
Impact faktor: 0.833
6. Szapáry L, Horváth B, **Alexy T**, Márton Zs, Késmárky G, Szóts M, Nagy F, Czopf J, Tóth K. Vinpocetin hatása krónikus agyérbetegségben szenvedők hemorheologiai viszonyaira. *Orv Hetil* 2003;144:973-978.
7. Szapáry L, Szóts M, Horváth B, Márton Zs, **Alexy T**, Késmárky G, Juricskay I, Nagy F, Gaál V, Pálfí A, Koltai K, Tóth K. A kardiovaszkuláris rizikófaktorok hatása az agyérbetegek haemorheologiai viszonyaira. *Orv Hetil* 2003;144:1085-1090.
8. Szapáry L, Horváth B, Márton Zs, **Alexy T**, Késmárky G, Szóts M, Pusch G, Gaál V, Pálfí A, Koltai K, Juricskay I, Tóth K. A krónikus ischaemiás agyérbetegségek haemorheologiai jellemzői. *Agyérbetegségek* 2003;9:2-7.
9. Szapáry L, Csalódi R, Pusch G, Horváth B, **Alexy T**, Márton Zs, Késmárky G, Szóts M, Koltai K, Tóth K. A thrombocytáaggregáció-gátló kezelés hatékonyságának aggregometriás vizsgálata ischaemiás agyérbetegeknél. *Agyérbetegségek* 2003;9:12-17.



10. **Alexy T**, Stef Gy, Márton Zs, Horváth B, Koltai K, Pálfi A, Fehér G, Bócsa Z, Pusch G, Szapary L, Késmárky G, Veress G, Tóth K. A rutinszerűen alkalmazott trombocita aggregáció gátló kezelés hatékonyságának felmérése ér betegekben. *Kardiológus* 2003;2:5-24.
11. Horváth B, Hegedűs D, Szapary L, Márton Zs, **Alexy T**, Koltai K, Gyevnár Zs, Juricskay I, Tóth K, Késmárky G. A von Willebrand faktornak, mint az endothelium diszfunkció markerének vizsgálata ér betegekben. *Orv Hetil* 2003;144:2471-2476.
12. Szapary L, Horvath B, Marton Zs, **Alexy T**, Demeter N, Szots M, Klabuzai A, Kesmarky G, Juricskay I, Gaal V, Czopf J, Toth K. Hemorheological disturbances in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004;31:1-9.  
Impact faktor: 0.833
13. Horvath B, Szapary L, Marton Zs, **Alexy T**, Kesmarky G, Toth K. Short-term effects of atorvastatin on hemorheologic parameters, platelet aggregation and endothelium dysfunction in patients with hypercholesterolemia. (reviewed research letter). *Eur Heart J* 2004;25:96.  
Impact faktor: 5.997
14. **Alexy T**, Toth A, Marton Zs, Horvath B, Koltai K, Feher G, Kesmarky G, Kalai T, Hideg K, Sumegi B, Toth K. Inhibition of ADP-evoked platelet aggregation by selected poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;43:423-431.  
Impact faktor: 1.905
15. Szapary L, Horvath B, Marton Zs, **Alexy T**, Kesmarky G, Habon T, Szots M, Koltai K, Juricskay I, Czopf J, Toth K. Short-term effect of low-dose atorvastatin on hemorheological parameters, platelet aggregation and endothelial function in patients with cerebrovascular disease and hyperlipidaemia. *CNS Drugs* 2004;18:165-172.  
Impact faktor: 3.804
16. Horvath B, Hegedus D, Szapary L, Marton Zs, **Alexy T**, Koltai K, Czopf L, Wittmann I, Juricskay I, Toth K and Kesmarky G. Measurement of von Willebrand factor as the marker of endothelial dysfunction in vascular diseases. *Exp Clin Cardiol* 2004;9:1-4.
17. Marton Zs, Halmosi R, **Alexy T**, Horvath B, Toth A, Feher G, Koltai K, Kesmarky G, Habon T, Sumegi B, Hideg K, Toth K. Hemorheological methods in drug research. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004;30:243-252.  
Impact faktor: 0.833
18. Horváth B, Szapary L, Márton Zs, **Alexy T**, Késmárky G, Tóth K. Az endotheldiszfunkció, a thrombocytáaggregáció és a haemorheológiai paraméterek befolyásolásának lehetősége dyslipidaemias ér betegekben. *Kardiológus* 2004;3:43-46.
19. Márton Zs, Horváth B, **Alexy T**, Késmárky G, Czopf L, Tóth K. A doxazosin hatásainak komplex vizsgálata. *Kardiológus* 2004;3:5-12.

20. Reglodi D, Fabian Zs, Tamas A, Lubics A, Szeberenyi J, **Alexy T**, Toth K, Marton Zs, Borsiczky B, Roth E, Szalontay L, Lengvary I. Effects of PACAP on in vitro and in vivo neuronal cell death, platelet aggregation, and production of reactive oxygen radicals. *Regul Pept* 2004;123:51-59.  
Impact faktor: 2.235
21. **Alexy T**, Wenby RB, Pais E, Goldstein LJ, Hogenauer W, Meiselman HJ. An automated tube-type blood viscometer: validation studies. *Biorheology* 2005;42:237-247.  
Impact faktor: 1.882
22. Papp E, Havasi V, Bene J, Komlosi K, Czopf L, Magyar E, Feher Cs, Horvath B, Marton Zs, **Alexy T**, Habon T, Szabo L, Toth K, Melegh B. Glycoprotein IIIa gene (P1<sup>A</sup>) polymorphism and acetylsalicylic acid resistance: is there any correlation? *Ann Pharmacother* 2005;39:1013-1018.  
Impact faktor: 1.822
23. **Alexy T**, Pais E, Wenby RB, Hogenauer W, Toth K, Meiselman HJ, Kensey KR. Measurement of whole blood viscosity profiles via an automated viscometer: technical details and clinical relevance. *Clin Lab Med* accepted for publication.  
Impact faktor: 1.099
24. Papp E, Bene J, Havasi V, Komlósi K, Czopf L, Magyar É, Horváth B, Márton Zs, **Alexy T**, Fehér Cs, Habon T, Szabó L, Tóth K, Melegh B. Van-e összefüggés a P1<sup>A</sup> polimorfizmus és acetilszalicilsav rezisztencia között? *Card Hung*, under publication.
25. **Alexy T**, Pais E, Armstrong JK, Meiselman JH, Fisher TC. Rheologic behavior of SS and AA RBC mixtures in sickle plasma: implications for transfusion therapy. *Transfusion*, accepted for publication.  
Impact faktor: 3.708
26. Pais E, **Alexy T**, Holsworth RE, Meiselman HJ. Effects of nattokinase, a pro-fibrinolytic enzyme, on red blood cell aggregation and whole blood viscosity. *Clin Hemorheol Microcirc*, under publication.  
Impact faktor: 0.630
27. **Alexy T**, Marton Zs, Horvath B, Koltai K, Feher G, Stef Gy, Pusch G, Szapary L, Kesmarky G, Czopf L, Toth K. Resistance to routine antiplatelet medication and the efficacy of long-term aspirin and thienopyridine therapies. *Am Heart J*, under publication.  
Impact faktor: 3.681

## Citálható abstractok listája

1. Márton Zs, Halmosi R, Horváth B, **Alexy T**, Késmárky G, Hideg K, Tóth K. Kardiovaszkuláris gyógyszerek gyökfogyó hatásának vizsgálata. *II. Magyar Mikrokeringés Kongresszus* 2001. április 27-28., Balatonkenese, *Abstract könyv*: 17.
2. Horváth B, Márton Zs, Halmosi R, Szapáry L, **Alexy T**, Késmárky G, Tóth K. Cerebrovaszkuláris támadáspontú gyógyszerek szabadgyökfogyó hatása. *II. Magyar Mikrokeringés Kongresszus* 2001. április 27-28., Balatonkenese, *Abstract könyv*: 22.
3. Márton Zs, Halmosi R, **Alexy T**, Horváth B, Késmárky G, Hideg K, Tóth K. Kísérleti stádiumban lévő és klinikai gyakorlatban használt kardiovaszkuláris gyógyszerek gyökfogyó hatásának vizsgálata. *Magyar Kardiológusok Társasága 2002. évi Tudományos Kongresszusa* 2002. április 30-május 3., Balatonfüred, *Card Hung Suppl* 2002;2002/1:71.
4. Horváth B, Márton Zs, **Alexy T**, Késmárky G, Czopf L, Habon T, Halmosi R, Kovács L, Papp E, Szabados E, Juricskay I, Tóth K. A thrombocytá aggregatio, a von Willebrand faktor aktiváció és a haemorreológiai paraméterek mérésének jelentősége acut ischaemias coronaria szindrómában. *Magyar Kardiológusok Társasága 2002. évi Tudományos Kongresszusa* 2002. április 30-május 3., Balatonfüred, *Card Hung Suppl* 2002;2002/1:20.
5. **Alexy T**, Márton Zs, Horváth B, Trompos K, Babocsay E, Késmárky G, Tóth K. Rutinszerűen alkalmazott trombocita aggregáció gátló gyógyszerek hatásvizsgálata. *Magyar Kardiológusok Társasága 2002. évi Tudományos Kongresszusa* 2002. április 30-május 3., Balatonfüred, *Card Hung Suppl* 2002;2002/1:77.
6. Horvath B, Marton Zs, Kesmarky G, **Alexy T**, Juricskay I, Toth K. The importance of hemorheological parameters and platelet aggregation in patients with acute coronary syndromes. *XIV<sup>th</sup> World Congress of Cardiology* May 5-9, 2002, Sydney, Australia, *J Am Coll Cardiol* 2002;39:125B.
7. Marton Zs, Halmosi R, Horvath B, **Alexy T**, Kesmarky G, Hideg K, Toth K. Antioxidant properties of H-2545 and other cardiovascular drugs. *XIV<sup>th</sup> World Congress of Cardiology* May 5-9, 2002, Sydney, Australia, *J Am Coll Cardiol* 2002;39:12B.
8. Késmárky G, Márton Zs, Horváth B, **Alexy T**, Hegedűs D, Czopf L, Habon T, Kovács L, Tóth K, Mózsik Gy. A hemorreológiai és artériás thrombosis rizikó felmérése akut ischaemias coronaria-szindrómában. *A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának XLIX. Vándorgyűlése* 2002. június 13-15., Nagykanizsa, *Magyar Belorv Arch* 2002;Suppl 1:56-57.
9. Toth K, Marton Zs, Horvath B. **Alexy T**, Kesmarky G, Juricskay I. Hemorheological parameters in cardiovascular diseases. *4<sup>th</sup> International Congress of Pathophysiology* June 29-July 5, 2002, Budapest, Hungary, *Acta Phys Hung* 2002;89:71.

10. Szapary L, Horvath B, Marton Zs, **Alexy T**, Demeter N, Klabuzai A, Juricskay I, Gaal V, Czopf J, Toth K. Hemorheological disturbances in chronic phase cerebrovascular patients. *11<sup>th</sup> European Stroke Conference* May 29-June 1, 2002, Geneva, Switzerland, *Cerebrovasc Dis* 2002;13 (Suppl 3):37.
11. Szapary L, Horvath B, Marton Zs, **Alexy T**, Szots M, Csalodi R, Klabuzai A, Juricskay I, Czopf L, Toth K. Effects of low dose acetyl salicylic acid (ASA) and ticlopidine on platelet aggregability in chronic phase ischemic stroke patients. *11<sup>th</sup> European Stroke Conference* May 29-June 1, 2002, Geneva, Switzerland, *Cerebrovasc Dis* 2002;13 (Suppl 3):19.
12. Kesmarky G, Marton Zs, Horvath B, **Alexy T**, Juricskay I, Toth K. Hemorheology, thrombosis and endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. *11<sup>th</sup> International Congress of Biorheology and 4<sup>th</sup> International Conference on Clinical Hemorheology* September 22-26, 2002, Antalya, Turkey, *Biorheology* 2002;39:605.
13. Horvath B, Marton Zs, **Alexy T**, Kesmarky G, Juricskay I, Toth K. Hemorheological parameters, von Willebrand factor activity and platelet aggregation in acute coronary syndromes. *11<sup>th</sup> International Congress of Biorheology and 4<sup>th</sup> International Conference on Clinical Hemorheology* September 22-26, 2002, Antalya, Turkey, *Biorheology* 2002;39:606.
14. Szapary L, Horvath B, Marton Zs, **Alexy T**, Kesmarky G, Szots M, Juricskay I, Czopf J and Toth K. Hemorheological disturbances and platelet aggregation in patients with chronic cerebrovascular diseases. *11<sup>th</sup> International Congress of Biorheology and 4<sup>th</sup> International Conference on Clinical Hemorheology* September 22-26, 2002, Antalya, Turkey, *Biorheology* 2002;39:606.
15. **Alexy T**, Marton Zs, Halmosi R, Horvath B, Kesmarky G, Hideg K, Toth K. Examination of the antioxidant properties of cardio- and cerebrovascular drugs in an in vitro rheological model. *11<sup>th</sup> International Congress of Biorheology and 4<sup>th</sup> International Conference on Clinical Hemorheology* September 22-26, 2002, Antalya, Turkey, *Biorheology* 2002;39:607.
16. Késmárky G, Horváth B, Hegedűs D, **Alexy T**, Márton Zs, Szapáry L, Juricskay I, Tóth K. A von Willebrand-faktornak mint az endothelium diszfunkció markerének mérése érbetegekben. *A Magyar Belgyógyász Társaság XXXIX. Nagygyűlése* 2002. november 21-23., Budapest, *Magyar Belorv Arch* 2002;55 (Suppl 3):80.
17. Szapary L, Szots M, Horvath B, Marton Zs, **Alexy T**, Kesmarky G, Klabuzai A, Juricskay I, Czopf J, Toth K. The effects of cardiovascular risk factors on hemorheological parameters in patients with chronic cerebrovascular diseases. *6<sup>th</sup> Congress of European Federation of Neurological Societies* October 26-29, 2002, Vienna, Austria, *Eur J Neurol* 2002;9 (Suppl 2): 169.
18. Késmárky G, Márton Zs, Horváth B, **Alexy T**, Koltai K, Fehér G, és Tóth K. A trombocita aggregáció-gátló kezelés hatásosságának felmérése érbetegekben. *Magyar Kardiológusok*

- Társasága 2003. évi Tudományos Kongresszusa* 2003. május 14-17., Balatonfüred, *Card Hung* 2003;Suppl 2:A8.
19. Horváth B, Hegedűs D, Késmárky G, Szapáry L, Márton Zs, **Alexy T**, Juricskay I, Koltai K, Gyevnár Zs, Tóth K. A von Willebrand faktor vizsgálata és befolyásolásának lehetősége atorvastatin terápiával ér betegekben. *Magyar Kardiológusok Társasága 2003. évi Tudományos Kongresszusa* 2003. május 14-17., Balatonfüred, *Card Hung* 2003;Suppl 2:A9.
  20. **Alexy T**, Tóth A, Márton Zs, Horváth B, Koltai K, Pálfi A, Késmárky G, Hideg K, Sümegi B, és Tóth K. Poli(ADP-ribóz) polimeráz gátlók trombocita aggregáció gátló hatásának vizsgálata. *Magyar Kardiológusok Társasága 2003. évi Tudományos Kongresszusa* 2003. május 14-17., Balatonfüred, *Card Hung* 2003;Suppl 2:A63.
  21. Horváth B, Hegedűs D, Késmárky G, Szapáry L, Márton Zs, **Alexy T**, Juricskay I, Koltai K, Gyevnár Zs, és Tóth K. A von Willebrand faktor vizsgálata és befolyásolásának lehetősége atorvastatin terápiával ér betegekben. *A Magyar Belgyógyász Társaság 50. Nagygyűlése* 2003. június 26-28., Pécs, *Magyar Belorv Arch* 2003;56 (Suppl 2):58-59.
  22. **Alexy T**, Stef Gy, Márton Zs, Horváth B, Koltai K, Pálfi A, Fehér G, Bócsa Z, Pusch G, Szapáry L, Késmárky G, Veress G, és Tóth K. A rutinszerűen alkalmazott trombocita aggregáció gátló kezelés hatékonyságának felmérése ér betegekben. *A Magyar Belgyógyász Társaság 50. Nagygyűlése* 2003. június 26-28., Pécs, *Magyar Belorv Arch* 2003;56 (Suppl 2): 31.
  23. Marton Zs, **Alexy T**, Koltai K, Horvath B, Palfi A, Gyevnar Zs, Feher G, Kesmarky G, Toth K. Examination of drug effects in "in vitro" rheological models. *12<sup>th</sup> European Conference on Clinical Hemorheology* June 22-26, 2003, Sofia, Bulgaria, *Abstract könyv*: 34-35.
  24. Marton Zs, Halmosi R, Horvath B, **Alexy T**, Kesmarky G, Hideg K, Toth K. Antioxidant properties of H-2545 and other cardiovascular drugs. *IV<sup>th</sup> International Symposium on Myocardial Cytoprotection: From basic science to clinical perspectives* September 25-27, 2003, Pecs, Hungary, *Exp Clin Cardiol* 2003;8:44.
  25. Toth A, **Alexy T**, Marton Zs, Horvath B, Koltai K, Palfi A, Kesmarky G, Kalai T, Hideg K, Sumegi B, Toth K. Inhibition of platelet aggregation by poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors. *IV<sup>th</sup> International Symposium on Myocardial Cytoprotection: From basic science to clinical perspectives* September 25-27, 2003, Pecs, Hungary, *Exp Clin Cardiol* 2003;8:50.
  26. Kesmarky G, Marton Zs, Horvath B, **Alexy T**, Koltai K, Szapary L, Toth K. Examination of the effectiveness of antiplatelet therapy in vascular patients. *XXV<sup>th</sup> congress of the European Society of Cardiology*, August 30-September 3, Vienna, Austria, *Eur Heart J* 2003;24:370.
  27. Pusch G, Szapary L, **Alexy T**, Horvath B, Kesmarky G, Marton Zs, Szots M, Czopf J, Toth K. Effects of antiplatelet drugs on platelet aggregation in the secondary prevention of stroke. *7<sup>th</sup>*

- Congress of the European Federation of Neurological Societies* August 30-September 2, 2003, Helsinki, Finland, *Eur J Neurol* 2003;10 (Suppl 1):59.
28. Szapary L, Horvath B, **Alexy T**, Marton Zs, Kesmarky G, Szots M, Koltai K, Czopf J, Toth K. Short-term effect of atorvastatin on hemorheological parameters, platelet aggregation and endothelial function in cerebrovascular patients with dyslipidaemia. *7<sup>th</sup> Congress of the European Federation of Neurological Societies* August 30-September 2, 2003, Helsinki, Finland, *Eur J Neurol* 2003;10 (Suppl 1):131.
  29. Szapary L, Feher G, Koltai K, Horvath B, **Alexy T**, Marton Zs, Kesmarky G, Szots M, Juricskay I, Toth K. Is there a correlation between viscosity and age in cerebrovascular patients? *13<sup>th</sup> European Stroke Conference* May 12-15, 2004, Mannheim-Heidelberg, Germany, *Cerebrovasc Dis* 2004;17 (Suppl 5):134.
  30. Fehér G, Koltai K, Szapáry L, Horváth B, **Alexy T**, Márton Zs, Késmárky G, Juricskay I, Tóth K. Van-e összefüggés a viszkozitás és az életkor között? *A Magyar Kardiológusok Társasága 2004. évi Tudományos Kongresszusa*, 2004. május 13-15., Balatonfüred, *Card Hung* 2004;34:C51.
  31. Horváth B, Koltai K, Fehér G, Szapáry L, Márton Zs, **Alexy T**, Késmárky G, Tóth K. A trombocita aggregáció gátló terápia laboratóriumilag mérhető hatékonysága és a nemkívánatos klinikai események gyakorisága közötti összefüggés vizsgálata. *A Magyar Kardiológusok Társasága 2004. évi Tudományos Kongresszusa*, 2004. május 13-15., Balatonfüred, *Card Hung* 2004;34:C54.
  32. Horváth B, Koltai K, Fehér G, Szapáry L, Márton Zs, **Alexy T**, Késmárky G, Tóth K. Van-e összefüggés a thrombocyta-aggregometria és a vascularis események között? *A Magyar Belgyógyász Társaság Dunantúli Szekciójának LI. Vándorgyűlése* 2004. május 27-29., Högyész, *Magyar Belorv Arch* 2004;57 (Suppl 1):64.
  33. Koltai K, Feher G, **Alexy T**, Marton Zs, Horvath B, Palfi A, Kesmarky G, Kalai T, Hideg K, Sumegi B, Toth K. Effect of poly(ADP) ribose polymerase inhibitors in red blood cell filtration and platelet aggregation models. *7<sup>th</sup> Congress of the ISEM* September 1-4, 2004, Debrecen, Hungary, *Abstract könyv*: 125.
  34. Szapary L, Feher G, Koltai K, Horvath B, **Alexy T**, Marton Zs, Kesmarky G, Szots M, Juricskay I, Toth K. Blood viscosity and aging in cerebrovascular patients. *8<sup>th</sup> Congress of European Federation of Neurological Societies* September 4-7, 2004, Paris, France, *Eur J Neurol* 2004;11 (Suppl 2):72-73.
  35. Kesmarky G, Koltai K, Feher G, Marton Zs, Horvath B, **Alexy T**, Szapary L, Toth K. Efficacy of antiplatelet medication: should we test it in vitro or not? *Haemophilia & Thrombophilia (Clinical and genetical aspects) 2<sup>nd</sup> International Symposium* September 23-25, 2004, Pecs, Hungary, *Abstract könyv*: 19.

36. Késmárky G, Koltai K, Fehér G, Márton Zs, Horváth B, **Alexy T**, Szapáry L, Tóth K. A trombocita aggregáció gátló terápia hatásossága: mérjük vagy ne mérjük? *Magyar Atherosclerosis Társaság XV. Kongresszusa* 2004. október 14-16., Sopron, *Metabolismus* 2004;2:C15-16.
37. Márton Zs, Fehér G, Koltai K, **Alexy T**, Horváth B, Késmárky G, Szapáry L, Juricskay I, Tóth K. Haemorheologiai paraméterek, gyulladásos markerek és az életkor közötti összefüggés. *XL. Magyar Belgyógyász Nagygyűlés* 2004. november 11-13., Budapest, *Magyar Belorv Arch* 2004;Suppl 2:93.
38. **Alexy T**, Pais E, Wenby RB, Meiselman HJ, Armstrong JK, Fisher TC. Rheologic behaviour of SS+AA RBC mixtures in SS plasma: implications for transfusion therapy. *27<sup>th</sup> Annual Meeting of the National Sickle Cell Disease Program*, April 18-21, 2004, Los Angeles, USA, *Abstract könyv*: 66.
39. Pais E, **Alexy T**, Meiselman HJ, Fisher TC. A simple cell-based assay for screening of small molecules for direct anti-sickling effects. *27<sup>th</sup> Annual Meeting of the National Sickle Cell Disease Program*, April 18-21, 2004, Los Angeles, USA, *Abstract könyv*: 106.
40. **Alexy T**, Pais E, Armstrong JK, Wenby RB, Meiselman HJ, Fisher TC. Hemorheological behavior of SS and AA red blood cell mixtures in sickle plasma: implications for transfusion therapy. *FASEB Experimental Biology Conference*, April 2-6, 2005, San Diego, USA.
41. **Alexy T**, Pais E, Wenby RB, Meiselman HJ, Armstrong JK and Fisher TC. Effects of non-Newtonian flow behavior on the “optimal” hematocrit of SS+AA RBC mixtures. *12<sup>th</sup> International Congress of Biorheology and the 5<sup>th</sup> International Conference on Clinical Hemorheology*, May 30-Jun 3, 2005, Chongqing, China, *Biorheology* 2005;42:171.
42. **Alexy T**, Wenby RB, Pais E, Goldstein LJ, Hogenauer W, Meiselman HJ. Validation studies using a newly developed capillary-tube blood viscometer. *12<sup>th</sup> International Congress of Biorheology and the 5<sup>th</sup> International Conference on Clinical Hemorheology*, May 30-Jun 3, 2005, Chongqing, China, *Biorheology* 2005;42:118.
43. Pais E, **Alexy T**, Meiselman HJ and Fisher TC. Rapid screening of anti-sickling agents using a new cellular deformability assay. *12<sup>th</sup> International Congress of Biorheology and the 5<sup>th</sup> International Conference on Clinical Hemorheology*, May 30-Jun 3, 2005, Chongqing, China, *Biorheology* 2005;42:113.
44. Fehér G, Koltai K, Marton Zs, **Alexy T**, Horvath B, Kesmarky G, Bartha E, Szapary L, Juricskay I, Toth K. Hemorheological parameters and aging. *13<sup>th</sup> Conference of the European Society for Clinical Hemorheology*, June 26-29, 2005, Siena, Italy, *Abstract könyv*: 9.
45. Pais E, **Alexy T**, Holsworth RE, Meiselman HJ. The effects of Nattokinase, a potent pro-fibrinolytic enzyme on red blood aggregation and whole blood viscosity. *13<sup>th</sup> Conference of the European Society for Clinical Hemorheology*, June 26-29, 2005, Siena, Italy, *Abstract könyv*: 18.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Vizsgálatainkat a PTE ÁOK I.sz. Belgyógyászati Klinika Haemorheologiai Laboratóriumában, és részben a University of Southern California, Keck School of Medicine, Department of Physiology and Biophysics Haemorheologiai Laboratóriumában végeztük.

Ezúton szeretnék köszönetet mondani program- és témavezetőmnek, Dr. Tóth Kálmán professzornak, aki lehetőséget adott kutatásaim végrehajtásához, egész munkám során támogatott és hasznos tanácsokkal látott el. Ugyancsak köszönettel tartozom Prof. Herbert J Meiselman-nak és Dr. Timothy C Fisher-nek, akik az USC-n végzett kutatásaimban segítettek és mindvégig támogattak. Hálával tartozom Prof. Hideg Kálmánnak, aki lehetővé tette számomra újonnan szintetizált molekulák haemorheologiai tesztelését, valamint Dr. Juricskay Istvánnak a statisztikai elemzésekben nyújtott segítségért.

További köszönettel tartozom William Hogenauer-nek és Dr. Kenneth R Kensey-nek, akik lehetővé tették és mindvégig támogatták a Rheolog<sup>TM</sup>-al végzett kutatásaimat.

Munkám klinikai részének lebonyolításában Dr. Czopf Lászlótól, Dr. Habon Tamástól, Dr. Szabados Esztertől, Dr. Szapáry Lászlótól és Dr. Papp Elődtől kaptam a legtöbb segítséget. Köszönettel tartozom Dr. Késmárky Gábornak, Dr. Márton Zsoltnak, Dr. Halmosi Róbertnek, Dr. Horváth Beátának, Dr. Koltai Katalinnak, Dr. Fehér Gergelynek, Dr. Tóth Ambrusnak és Dr. Deres Péternek akik hasznos ötletekkel támogatták munkámat valamint a mérések kivitelezésében is felbecsülhetetlen segítséget nyújtottak. Hálával tartozom Dr. Pais Eszternek és Dr. John Cambridge-nek támogatásukért és segítségükért.

Hálával tartozom a sok technikai segítségért Nagy Lászlóné, Pavlikné Rigler Klára és Rosalinda B Wenby asszisztensnőknek, továbbá az I.sz. Belgyógyászati Klinika Kardiológiai Osztály asszisztensnőinek és nővéreinek.

Végül köszönettel tartozom szüleimnek, akik mindvégig mellettem álltak és támogattak tanulmányaimban és kutatói munkám során.