

**HEMORHEOLÓGIAI PARAMÉTEREK SZEREPE A
THROMBOCYTA AGGREGÁCIÓ GÁTLÓ TERÁPIA
HATÉKONYSÁGÁBAN**

Ph.D. tézis

Szerző: Dr. Fehér Gergely

Témavezető: Prof. Dr. Tóth Kálmán

PTE KK

I.sz. Belgyógyászati Klinika

2008

1. BEVEZETÉS

A cerebro- és cardiovascularis kórképekből és komplikációikból adódó megbetegedések világszerte a morbiditási és mortalitási statisztikák élén állnak. Míg az úgynevezett "klasszikus" rizikófaktorok (dohányzás, hipertenzió, dyslipidaemia, diabetes mellitus stb.) kóroki szerepe már régóta ismert, a hemorheológiai paraméterek jelentőségére az utóbbi két évtized kutatásai hívták a figyelmet (1-3). A hemorheológiai paraméterek kóros eltérései hipoperfúzióhoz vezethetnek, ami főleg a mikrocirkuláció károsodását okozza.

Számos tanulmány bizonyította a hemorheológiai paraméterek kóroki szerepét az ischaemiás cerebro- és cardiovascularis betegségek kialakulásában. Több multicentrikus tanulmány igazolta, hogy a hemorheológiai paraméterek az ischaemiás vascularis események független rizikófaktorai, és értékeik összefüggést mutathatnak az atherosclerosis súlyosságával. A "klasszikus" rizikótényezők és a hemorheológiai paraméterek között szoros összefüggés áll fenn. A testtömeg-index (BMI) és a vérviszkozitás, valamint a vérviszkozitást befolyásoló tényezők (hematokrit, vörösvérsejt-aggregáció, vörösvérsejt-deformabilitás) között több tanulmány is szoros összefüggést mutatott ki. Az arteriális hipertenzió mértéke is szoros összefüggést mutat a hemorheológiai paraméterekkel. A dohányzás reverzibilis módon a plazma- és a teljesvér-viszkozitás értékeinek növekedésével jár, valószínűleg a hematokrit és a plazmafibrinogén-szint emelő hatásán keresztül (4-7).

Az ischaemiás események másodlagos profilaxisában egyértelműen bizonyított szerepe van a thrombocytá aggregáció gátló gyógyszeres kezelés hatásosságának, melyet nagy multicentrikus vizsgálatok eredményei igazolnak és a fentiek alapján rendszeres alkalmazásukat nemzetközi ajánlások is megfogalmazzák (8). A kezeléssel 20-25%-os relatív rizikócsökkenést lehet elérni (9).

Az aszpirin a cyclooxygenase-1 (COX-1) enzimet irreverzibilisen acetilálja, mely a thromboxane A₂ szintézis gátlásához vezet. A thromboxane A₂ a thrombocytá aggregáció erős stimulátora, így a szintézis gátlása hatékony thrombocytá aggregáció gátláshoz vezet, mely az ischaemiás események kezelésének alapja (8). A clopidogrel egy ún. pro-drug, a hatékony molekula létrejöttéhez szükséges a cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) rendszeren keresztüli metabolizáció. A metabolit a P₂Y₁₂ ADP receptorhoz kötődve fejt ki hatását (9). Az utóbbi időben - hasonlóan a vérnyomás és a vérzsírcsökkentő-terápia monitorozásához - megfogalmazódott az az igény, hogy a thrombocytá aggregáció gátló terápia hatékonyságát is monitorizálni tudjuk.

A mindennapi klinikai gyakorlatban ugyanakkor a gyógyszeres thrombocytá aggregáció gátlás hatékonyságának rutinszerű, laboratóriumi mérésére még nincs ajánlás. Éppen ezért több ezres betegszámú, prospektív vizsgálatok voltak szükségesek a hatékonyság megítélésére. A vizsgálatok szükségességét igazolják a megállapítások, melyek szerint az eddigi study-k a trombocita gátló gyógyszerek:

- 1) hatékonyságának megítélésére kizárólag klinikai végpontokat alkalmaztak,
- 2) főleg dózis-keresést végeztek,

3) nem történtek laboratóriumi vizsgálatok, melyek a rezisztencia kérdésében tisztították volna a beteganyagot a klinikai végpontok szempontjából. A laboratóriumi non-reszponzió jelentősége akkor mutatkozik igazán, ha vagy az újabb klinikai történések számával, vagy a mortalitással mutatnak kapcsolatot.

2. CÉLKITŰZÉSEK

1. Az első tanulmányunkban a hemorheológiai paraméterek és a „klasszikus rizikófaktor” életkor kapcsolatát vizsgáltuk 6236 krónikus ischaemiás cerebro- és cardiovascularis beteg adatait feldolgozva.

2. Második tanulmányunkban aszpirin-responder és aszpirin non-responder betegek adatait vetettük össze (rizikóprofil, előző betegségek, gyógyszeres kezelés és hemorheológiai paraméterek) 599 krónikus cerebro- és cardiovascularis beteg adatait feldolgozva.

3. Harmadik tanulmányunkban clopidogrel-responder és clopidogrel non-responder betegek adatait vetettük össze (rizikóprofil, előző betegségek, gyógyszeres kezelés, szolubilis adhézions molekulák és hemorheológiai paraméterek) 157 krónikus cerebro- és cardiovascularis beteg adatait feldolgozva.

3. A HEMORHEOLÓGIAI PARAMÉTEREK ÉS AZ ÉLETKOR KAPCSOLATA

A cerebro- és cardiovascularis kórképekből és komplikációikból adódó megbetegedések világszerte a morbiditási és mortalitási statisztikák élén állnak. Míg az úgynevezett "klasszikus" rizikófaktorok (dohányzás, hipertenzió, dyslipidaemia, diabetes mellitus stb.) kóroki szerepe már régóta ismert, a hemorheológiai paraméterek jelentőségére az utóbbi két évtized kutatásai hívták a figyelmet. A hemorheológiai paraméterek kóros eltérései hipoperfúzióhoz vezethetnek, ami főleg a mikrocirkuláció károsodását okozza.

Számos tanulmány bizonyította a hemorheológiai paraméterek kóroki szerepét az ischaemiás cerebro- és cardiovascularis betegségek kialakulásában. Több multicentrikus tanulmány igazolta, hogy a hemorheológiai paraméterek az ischaemiás vascularis események független rizikófaktorai, és értékeik összefüggést mutathatnak az atherosclerosis súlyosságával. A "klasszikus" rizikótényezők és a hemorheológiai paraméterek között szoros összefüggés áll fenn. A testtömegindex és a vérviszkozitás, valamint a vérviszkozitást befolyásoló tényezők (hematokrit, vörösvérsejtaggregáció, vörösvérsejt-deformabilitás) között több tanulmány is szoros összefüggést mutatott ki. Az arteriális hipertenzió mértéke is szoros összefüggést mutat a hemorheológiai paraméterekkel. A dohányzás reverzibilis módon a plazma- és a teljesvér-viszkozitás értékeinek növekedésével jár, valószínűleg a hematokrit és a plazmafibrinogén-szint emelő hatásán keresztül.

Ám az életkor és a hemorheológiai tényezők kapcsolatát vizsgáló tanulmányok eredményei ellentmondásosak. Tanulmányunk célkitűzése az volt, hogy a hemorheológiai paraméterek (hematokrit, fibrinogén, vörösvérsejt-aggregáció, teljesvér- és plazmaviszkozitás) és az életkor közötti összefüggést vizsgálja.

3.1. Betegek és módszerek

3.1.1 Betegek

A laboratóriumunkban 1999 januárja és 2004 márciusa között megfordult 6236 krónikus ischaemiás cerebro- és cardiovascularis beteg adatait dolgoztuk fel ebben a tanulmányban. Az összefüggés pontosabb tisztázására a vizsgált betegpopulációt három részre osztottuk a WHO-kritériumoknak megfelelően: A < 45 év (fiatal betegek), $45 \text{ év} \leq B \leq 65 \text{ év}$ (középkorú betegek) és C > 65 év (idős betegek). Hogy a rizikóprofil, a kórelőzmény és a gyógyszeres kezelés lehetséges zavaró hatását kiküszöböljük, a teljes populációból szelektáltunk egy 623 fős homogén betegpopulációt (397 férfi, átlagéletkor $60,2 \pm 12,7$ év; 226 nő, átlagéletkor $60,5 \pm 12,4$ év). Az általunk vizsgált rizikóprofilba és kórelőzménybe az alábbiak tartoztak: BMI, dohányzás, diabetes mellitus, hipertenzió, dyslipidaemia, mélyvénás trombózis, pulmonalis embolisatio, ischaemiás szívbetegség (IHD), megelőző akut myocardialis infarktus (AMI), szignifikáns carotis-stenosis, megelőző tranzienis ischaemiás attack (TIA), ischaemiás stroke és perifériás érbetegség. Kizárási kritérium volt a vascularis betegségen kívüli egyéb betegség (hematológiai, endokrinológiai betegségek stb.). Az alábbi gyógyszercsoportokat vettük figyelembe: alfa-receptor blokkolók, béta-receptor blokkolók, angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) inhibitorok, angiotenzin (AT) II receptor blokkolók, nitrátok, sztatinek, fibrátok, diuretikumok, kalciumcsatornablokkolók, aszpirin (ASA), clopidogrel (CLP), H₂-receptor blokkolók, protonpumpagátlók (PPI), trimetazidin (TMZ), pentoxifillin és vinpocetin.

3.1.2 Módszerek

3.1.2.1 Hemorheológiai paraméterek

A vizsgálatainkhoz szükséges vérmintákat könyökvénából vettük, a hemorheológiai paraméterek közül a hematokritot, a plazmafibrinogén-koncentrációt, vörösvértest-aggregációt és a plazma- és teljesvér-viszkozitást tanulmányoztuk.

A hematokritot mikrohematokrit-centrifuga (Hemofuge, Heraeus Instruments, Németország), a fibrinogén koncentrációt Clauss-módszer (12) segítségével határoztuk meg. A vörösvértest-aggregáció mérése Myrenne MA-1 aggregométerrel történt (Myrenne GmbH, Németország). A módszer a vörösvértest-szuspenzió fényáteresztő képességének változásán alapul, az aggregáció mértékét az aggregációs indexekkel jellemezzük (AI, AII) (13). A plazma- és teljesvér-viszkozitást Hevimet 40 kapilláris viszkoziméterrel (Hemorex Kft., Magyarország) mértük. A vérviszkozitás értékeit 90° nyírási sebességnél adtuk meg (13,14). A plazma- és teljesvér-viszkozitás vizsgálatát 37°C -on, a többi mérést szobahőmérsékleten ($22\pm 1^{\circ}\text{C}$) végeztük a vérvételt követő 2 órán belül.

3.1.2.2 Statisztikai analízis

Az adatokat az $\text{átlag}\pm\text{SEM}$ (átlagok standard hibája) alapján hasonlítottuk össze t-, illetve chi négyzet próbával.

3.2 Eredmények

3.2.1 Teljes populáció

3.2.1.1 Hematokrit

A hematokrit szintje szignifikánsan nőtt az életkorral a korrelációs koefficiens alacsony értéke mellett, mind a teljes populációban, mind férfiak és nők között ($p<0,01$). A korcsoportok adatait elemezve azt találtuk, hogy ez az összefüggés fiatal és középkorú férfiak esetében is fennáll, míg idős férfiaknál az életkor előrehaladtával a hematokrit értéke szignifikánsan csökken ($p<0,01$). Nők esetében csak a fiatal betegeknel nőtt szignifikánsan a hematokritszint az életkor előrehaladtával ($p<0,01$).

3.2.1.2 Plazma fibrinogén

A plazma fibrinogén szintje szignifikánsan nőtt az életkorral a korrelációs koefficiens alacsony értéke mellett, mind a teljes populációban, mind férfiak és nők között ($p<0,01$). A korcsoportok adatait elemezve azt találtuk, hogy ez az összefüggés csupán az idős férfiaknál és a középkorú nőknél mutatható ki.

3.2.1.3 Vörösvérsejt aggregáció

A vörösvérsejt-aggregáció értéke szignifikánsan nőtt az életkorral a korrelációs koefficiens alacsony értéke mellett, mind a teljes populációban, mind férfiak és nők között ($p<0,05$). A korcsoportok adatait elemezve azt találtuk, hogy ez az összefüggés csupán fiatal férfiaknál mutatható ki, míg idős férfiak esetében a vizsgált paraméter értéke szignifikánsan csökkent az életkor előrehaladtával.

3.2.1.4 Plazmaviszkozitás

A plazmaviszkozitás értéke szignifikánsan nőtt az életkorral a korrelációs koefficiens alacsony értéke mellett, mind a teljes populációban, mind férfiak és nők között ($p<0,05$). A korcsoportok adatait elemezve azt találtuk, hogy ez az összefüggés csupán fiatal férfiaknál mutatható ki.

3.2.1.5 Teljesvér-viszkozitás

A teljesvér-viszkozitás értéke szignifikánsan nőtt az életkorral a korrelációs koefficiens alacsony értéke mellett a teljes populációban ($p < 0,01$). A korcsoportok adatait elemezve azt találtuk, hogy ez az összefüggés nem mutatható ki, ráadásul idős férfiaknál a vizsgált paraméter értéke szignifikánsan csökkent az életkor előrehaladtával ($p < 0,01$).

Az összes vizsgált hemorheológiai paraméter értéke szignifikánsan alacsonyabb volt a fiatal betegeknél a középkorú és idős csoporthoz képest mindkét nemben ($p < 0,01$), míg az utóbbi két csoport (középkorú és idős) értékei között nem sikerült szignifikáns különbséget kimutatnunk nembeli bontásban.

3.2.1 Szelektált populáció

A vizsgált paraméterek egyik nem esetében sem mutattak összefüggést az életkorral, sem a teljes szelektált populációban, sem a korcsoportokban. A különböző korcsoportok értékei között nem sikerült szignifikáns különbséget kimutatnunk nemi bontásban.

MEGBESZÉLÉS

Egy 1993-ben megjelent, 14988 beteg adatait tartalmazó (92147 betegév), 6 prospektív vizsgálatot felölelő meta-analízis eredménye alapján a plazma fibrinogén szint a myocardialis infarctus és a stroke független rizikófaktora (7). Ezenkívül prospektív tanulmányok bizonyították azt is, hogy a teljesvér-viszkozitás, melynek két fő meghatározó tényezője a plazma fibrinogén-szint és a hematokrit, szintén a myocardialis infarctus és a stroke független rizikófaktora (15). Ezek a tényezők a cardiovascularis kimenetelt ugyanolyan mértékben befolyásolják, mint az úgynevezett „klasszikus” rizikófaktorok (dohányzás, hipertenzió, koleszterin-szint stb.) (15). Mint már a bevezetőben jeleztük, hogy az ún. "klasszikus" rizikófaktorok és a hemorheológiai paraméterek értékei között szoros korreláció mutatható ki a testtömeg-index, a dohányzás és az arteriális hipertenzió esetében (16). A testtömeg-index és a vérviszkozitás, valamint a vérviszkozitást befolyásoló tényezők (hematokrit, vörösvérsejt-aggregáció, vörösvérsejt-deformabilitás) között több tanulmány is szoros összefüggést mutatott ki. Az arteriális hipertenzió mértéke is szoros összefüggést mutat a hemorheológiai paraméterekkel. A dohányzás reverzibilis módon a plazma- és a teljesvér-viszkozitás értékeinek növekedésével jár, valószínűleg a hematokrit és a plazmafibrinogén-szint emelő hatásán keresztül (16). Ugyanakkor a növekvő életkor és a hemorheológiai paraméterek értékei közötti összefüggés nem egyértelműen tisztázott.

Eredményeink alapján 6236 krónikus vascularis beteg hemorheológiai paramétereinek (hematokrit, fibrinogén, vörösvérsejt-aggregáció, teljesvér- és plazmaviszkozitás) elemzése során az összes vizsgált paraméter a korrelációs koefficiens alacsony értéke mellett szignifikánsan korrelált az életkorral, ugyanakkor az alcsoporthoz elemzésekor ezt az egyértelmű linearitást nem sikerült kimutatnunk. Mindezek alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a kapott adatok valószínűleg csak statisztikailag és nem klinikailag szignifikánsak a nagy esetszámból következőleg. Ezt támaszthatja alá a vizsgált paraméterek többségének átlagértékeiben tapasztalható minimális, klinikailag nem jelentős különbség. Felvetésünk és az összefüggés pontosabb tisztázása végett 623 fős homogén, krónikus vascularis betegekből álló populációt szelektáltunk a

vizsgált csoportból, hogy a lehetséges zavaró tényezők hatásait kikerüljük. Figyelemre méltó a homogén betegcsoportban a diabétesz és a dyslipidaemia előfordulásának magas aránya. Ennek nagy valószínűséggel az a magyarázata, hogy az utánkötött, magas vascularis rizikójú betegek esetében állt rendelkezésünkre az összes vizsgálni kívánt paraméter. Ezen csoport eredményeinek feldolgozása során a hemorheológiai tényezők és az életkor kapcsolatát nem sikerült alátámasztanunk.

4. AZ ACETIL-SZALICILSAV (ASZPIRIN, ASA) REZISZTENCIA HÁTTERÉNEK VIZSGÁLATA

Az aszpirin (acetyl-salicilic acid) nagy esetszámokon alapuló tanulmányok alapján 25%-kal csökkenti a súlyos vasculáris események bekövetkeztének valószínűségét (17). Mindazonáltal az aszpirin terápia nem teljesen védi ki az ischaemiás események bekövetkeztét. A közelmúltban számos tanulmány írta le az aszpirin rezisztencia jelenségét és ez is egy esetleges oka lehet az ischaemiás szövődményeknek (19).

Mit takar az aszpirin rezisztencia fogalma? Maga a kérdéskör nem teljesen tisztázott, egyrészt magában foglalja az újabb vasculáris esemény bekövetkeztét aszpirin terápia mellett, vagyis a gyógyszer klinikai hatástalanságát (klinikai rezisztencia), másrészt a különféle tesztekkel, laboratóriumi körülmények között kimutatott hatástalanságot (laboratóriumi rezisztencia). Közelmúltbeli tanulmányok szoros összefüggést véltek felfedezni a laboratóriumi és a klinikai aszpirin rezisztencia között (17,19). Jelen tanulmányunkban laboratóriumi aszpirin-responder és non-responder betegek paramétereit hasonlítottuk össze (rizikóprofil, előző betegségek, gyógyszeres kezelés és hemoreológiai paraméterek).

4.1. Betegek és módszerek

4.1.1 Betegek

A vizsgálatunkba 599 krónikus cerebro- és cardiovascularis beteget vontunk be (355 férfi, átlagéletkor: 64 ± 11 év, 244 nő, átlagéletkor: 63 ± 10 év), akik napi 100-325 mg aszpirin terápiaiban részesültek. Minden más thrombocyt-aggregáció gátló szer illetőleg antikoaguláns szer szedése, továbbá nem vasculáris alapbetegség (hematológiai, tumoros stb.) és 3 hónapon belüli akut ischaemiás esemény (myocardialis infarctus, stroke stb.) kizárási kritériumnak számított.

4.1.2 Módszerek

4.1.2.1 Thrombocyt-aggregáció gátlás vizsgálata

A trombocyt-aggregáció méréséhez kubitális vénából 12 ml vért vettünk 3,8%-os nátrium-citrát tartalmú Vacutainer csövekbe. A mintákat 150 g-n 10 percig centrifugáltuk, majd a trombocytadús felülúszót (platelet rich plasma, PRP) óvatosan eltávolítottuk. Ezt követően trombocytaszegény plazma (platelet poor plasma, PPP) nyeréséhez a maradék mintákat 10 percig 2500 g-n ismételt centrifugáltuk. A mérésekhez használt küvettkébe 450-450 μ l PRP-t, illetve PPP-t pipettáztunk, majd a vértálcák aggregációját 50 μ l ADP (5 μ M és 10 μ M), kollagén (2 μ g/ml), illetve adrenalin (10 μ M) hozzáadásával indukáltuk. Vizsgálatainkat a Born féle turbidimetriás elven működő Carat TX-4 (Carat Diagnosztika Kft., Budapest) négycsatornás

trombocita aggregométerrel végeztük (11,12). Az individuális különbségek kiküszöbölésére a készülék tárolja a trombocitadús és trombocitaszegény plazmák fényáteresztő képességét (PRP: 0%, PPP: 100%), majd az induktorokkal kiváltott aggregáció mértékét a PPP PRP optikai sűrűségkülönbséghez viszonyítva számolja. A szuszpenzió fényáteresztő képessége az aggregáció mértékével párhuzamosan nő, melyet a műszerhez kapcsolt számítógép programja ábrázol. Az így nyert görbe egyik jellegzetes paraméterét, a maximális aggregáció értékét - mely a megfelelő gyógyszeres kezelés hatására csökken - egészséges, gyógyszermentes egyénekén mért referencia értékekkel hasonlítottuk össze. A mérés 10 perces időtartama alatt 37 °C-os inkubációt és folyamatos mágneses keverést (1000 rpm) alkalmaztunk. A minták vizsgálata a vérvételt követő 2 órán belül megtörtént.

Az acetil-szalicilsav hatásának kontrolljához a kollagén és adrenalin indukálta aggregációt 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, ahogy azt korábban már publikáltuk (20).

4.1.2.2 Hemoreológiai paraméterek

. A részleteket illetőleg utalnánk a 3.1.2-es fejezetre.

4.1.2.3 Rizikóprofil és kórelőzmény

Az általunk vizsgált rizikóprofilba és kórelőzménybe az alábbiak tartoztak: BMI, dohányzás, diabetes mellitus, hipertenzió, dyslipidaemia, mélyvénás trombózis, pulmonális embolizáció, ischaemiás szívbetegség (IHD), megelőző akut myocardialis infarctus (AMI), szignifikáns carotis-stenosis, megelőző transiens ischaemiás attack (TIA), stroke és perifériás érbetegség. Kizárási kritérium volt az aspirinen kívüli bármely más thrombocyta aggregáció-gátló szer és/vagy antikoaguláns gyógyszer szedése, valamint a vascularis betegségen kívüli egyéb betegség (hematológiai, endokrinológiai betegségek stb.).

4.1.2.4 Gyógyszeres kezelés

Az alábbi gyógyszercsoportok lehetséges szerepét vizsgáltuk: alfa-receptor blokkolók, béta-receptor blokkolók, angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) inhibitorok, angiotenzin (AT) II receptor blokkolók, nitrátok, statinok, fibrátok, diuretikumok, kalcium-csatorna blokkolók, nem-szteroid anti-inflammatorikus szerek (NSAID), H2 receptor blokkolók, protonpumpa-gátlók (PPI), trimethazidine, benzodiazepinek, szeletív szerotonin-reuptake gátlók (SSRI) és vinpocetin.

4.1.2.5 Statisztikai analízis:

Az adatokat az átlag \pm SEM (átlagok standard hibája) alapján hasonlítottuk össze t-illetve chi-négyzet próbával. Hogy statisztikailag pontosan meghatározzuk, mely tényezők játszanak szerepet, mint az aspirin rezisztencia független tényezői, logisztikai regressziós analízist végeztünk SPSS 11.0 szoftver segítségével (SPSS, Chicago, IL).

4.2 Eredmények

4.2.1 Trombocita aggregáció

A vizsgálatunkba bevont 599 krónikus cerebro- és kardiovascularis beteg közül (355 férfi, átlagéletkor: 64 ± 11 év, 244 nő, átlagéletkor: 63 ± 10 év) ex vivo laboratóriumi módszerrel mérve 132 beteg (22%) volt aspirin non-responder (89 férfi és 43 nő). Nem volt szignifikáns különbség az átlagéletkorban, a nembeli megoszlásban és az aspirin átlagos napi dózisában a két csoport között.

4.2.2 Rizikóprofil és előző betegségek

A hipertenzió prevalenciája szignifikánsan magasabb volt az aspirin responder csoportban (80 % vs. 62 %, $p < 0.05$). A többi rizikófaktor és előző betegség előfordulási arányában nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. (2. táblázat). A multivariációs logisztikai regressziós analízis elvégzése után a hipertenzió nem bizonyult az aspirin rezponzió független tényezőjének.

4.2.3 Szedett gyógyszerek

Az aspirin responder csoportban a béta-blokkolók (75 % vs. 55 %, $p < 0.05$) és ACE-gátlók (70 % vs. 50 %, $p < 0.05$) szedése magasabb arányban fordult elő a másik csoporthoz képest. Az aspirin non-responder csoportban pedig a statinok szedése fordult elő magasabb arányban (52 % vs. 38 %, $p < 0.05$) (3. táblázat). A multivariációs logisztikai regressziós analízis elvégzése után a statinok az aspirin non-reszponzió (rezisztencia) független tényezőjének bizonyultak (OR 5.92; 95% CI 1.83 to 16.9; $p < 0.001$).

4.2.4 Hemorheológiai paraméterek

Az aspirin non-responder csoportban szignifikánsan magasabb volt a plazma fibrinogen szint (3,8 g/l vs. 3.3 g/l, $p < 0.05$) és a vörösvérsejt aggregációs érték (28.2 vs. 24.3, $p < 0.01$) az aspirin responder csoporthoz képest.

MEGBESZÉLÉS

Az aspirin rezisztencia fogalma még nem teljesen körülírt, magába foglalja az alábbi jelenségeket: 1. a thromboticus események kivédésének sikertelensége, 2. a vérzési idő megnyúlásának elmaradása, 3. a TXA₂ szint csökkenésének elmaradása, 4. különböző, laboratóriumi módszerekkel és körülmények között elvégzett tesztek által igazolt hatástalanság (21). A gyógyszer rezisztencia csupán az egyik lehetséges magyarázat a thrombocyta aggregáció gátló kezelés mellett is fellépő vasculáris eseményekre (22).

Noha már számos tanulmány foglalkozott a jelenséggel és lehetséges hátterével, tudomásunk szerint ez az első vizsgálat, mely komplexen elemezte a rizikóprofil, kórelőzmény, gyógyszeres kezelés és a hemoreológiai paraméterek lehetséges kapcsolatát az aspirin non-reszponzió jelenségével.

A compliance hiánya talán a legfontosabb faktor ebben a folyamatban (23). A hipertenzió előfordulásának található különbség talán erre utal, hiszen ezek a betegek valószínűleg szorosabb orvosi kontroll alatt állnak, valamint ez magyarázhatja a béta-blokkolók és ACE-inhibitorok szedése arányának különbségét a két csoport között. Másrészt korábbi tanulmányok leírták a beta-blokkolók gátló hatását a kollagén- és adrenalin-függő thrombocyta aggregációra, így ezen gyógyszerek additív hatása is szerepet játszhat a sikeres terápiában

(16). Más tanulmányok leírták az ACE-inhibitorok és aszpirin együttes hatásának lehetséges előnyeit a thrombocytá aggregáció gátlásában, noha az ACE-inhibitorok direct aggregáció gátló hatását nem sikerült kimutatni (24-26). A logisztikai regressziós analízis elvégzése után ezen gyógyszerek additív hatását nem sikerült független tényezőkként igazolnunk a sikeres aggregáció gátló terápiában.

A statinok vasculáris betegségekben széles körben alkalmazott gyógyszerek, kedvező hatásukat nagy betegszámon elvégzett populációs felmérések igazolták, vérzsírsökkentő hatásukon kívül kedvezően befolyásolják a hemorheológiai paramétereket és az endothel funkciót is (27,28). Direkt thrombocytá aggregáció-gátló hatásukat is kimutatták már, mely elsősorban a COX-1 enzim függő thrombocytá aggregációt befolyásolja (29). Jelen tanulmányunk felveti az aszpirin és a statinok közötti interakció lehetőségét, melynek hátterében valószínűleg a COX-1 enzim-gátló hatásukban létrejött interakció játszhat szerepet.

Számos tanulmány bizonyította a hemorheológiai paraméterek szerepét az ischaemiás kórképek létrejöttében (7,15). A vér rheológiai tulajdonságainak legfontosabb meghatározói a hematokrit, a teljesvérviszkozitás, a plazma viszkozitás, a plazma fibrinogén koncentráció, a vörösvértest-aggregáció és -deformabilitás. Tanulmányuk elsőként veti fel a károsodott rheológiai paraméterek lehetséges szerepét az aszpirin rezisztencia mechanizmusában. Az aszpirin non-responder betegcsoportban szignifikánsan magasabb volt a plazma fibrinogén szint és a vörösvérsejt aggregációs érték (27). A plazma fibrinogén szint növekedésével párhuzamosan nő a vörösvérsejt aggregáció mértéke. Az aggregáló vörösvérsejtek ADP-t szecernálnak, mely a thrombocytá aggregáció erős agonistája. A fibrinogén szintekben létrejött különbség magyarázata lehet egyrészt az ACE-inhibitorok szedésének eltérő aránya, kedvező hemorheológiai hatásukat (elsősorban plazma fibrinogén- és plazmaviszkozitás-csökkentő effektus) már leírták (16), másrészt a fibrinogén az atherosclerosis és a low-grade inflammation potenciális markere is, vagyis a különbség hátterében az atherosclerosis progressziója is állhat (21).

A fibrinogén szint eltérések ellenére a plazma viszkozitások értékeiben nem találtunk szignifikáns különbséget a vizsgált két csoport között. A plazma viszkozitás fő, de nem kizárólagos meghatározója a plazma fibrinogén szint, ezenkívül a plazma lipidek és immunglobulinok is befolyásolhatják értékét. Az statinok szedésének eltérő mértéke az aszpirin non-responder csoportban valószínűleg alacsonyabb plazma zsírsav értékekkel járt és ez tudta kompenzálni a plazma fibrinogén szint plazma viszkozitást emelő hatását.

Eddig csupán néhány tanulmány foglalkozott a laboratóriumi aszpirin rezisztencia és a későbbi klinikai kimenetel összefüggésével (10,11). A laboratóriumi aszpirin non-responder státusz a fenti eredmények alapján fokozott cardiovascularis kockázattal jár.

5. A CLOPIDOGREL REZISZTENCIA HÁTTERÉNEK VIZSGÁLATA

A thrombocytá aktiváció, adhézió és aggregáció kulcsfontosságú szerepet játszik az artériás thrombus kialakulásában és a következményes ischaemiás károsodás létrejöttében. Az előzőekből következően a thrombocytá aggregáció gátló terápia az antiischaemiás kezelés egyik alappillére.

A clopidogrel széleskörben alkalmazott aggregáció-gátló szer, laboratóriumi és a klinikai hatékonysága közötti összefüggés vizsgálata jelenleg is intenzív kutatások tárgya (18). Újabb tanulmányok alapján a non-responderok aránya 5-11, míg a semi-responderok aránya 9-26%, ám a jelenség pontos háttere jelenleg sem tisztázott.

5.1. Betegek és módszerek

5.1.1 Betegek

A vizsgálatunkba 157 krónikus cerebro- és cardiovascularis beteget vontunk be (83 férfi, átlagéletkor: 61 ± 11 év, 74 nő, átlagéletkor: 63 ± 11 év), akik napi 75 mg clopidogrel terápiában részesültek. Minden más thrombocyta-aggregáció gátló szer, illetőleg antikoaguláns szer szedése, továbbá nem vascularis alapteregség (hematológiai, tumoros stb.) és 3 hónapon belüli akut ischaemiás esemény (myocardialis infarctus, stroke stb.) kizárási kritériumnak számított.

5.1.2 Módszerek

5.1.2.1 Thrombocyta aggregáció gátlás vizsgálata

5.1.2.2 Hemoreológiai paraméterek

5.1.2.3 Rizikóprofil és kórelőzmény

5.1.2.4 Gyógyszeres kezelés

Ezek részletesen megtalálhatóak a 4.1.2 fejezetben .

5.1.2.5 von Willebrand faktor mérése

5.1.2.6 P-selectin meghatározás

A fenti szolubilis adhéziós molekulák meghatározása sérumból ELISA módszerrel történt a gyártó (Shield Diagnostics Ltd., U.K. illetőleg Bender MedSystems, Austria) által megadott preparációs eljárással (30).

5.1.2.6 Statisztikai analízis

Ezek részletesen megtalálhatóak a 4.1.2 fejezetben .

Eredmények

5.2.1 Thrombocyta aggregáció

A vizsgálatunkba bevont 157 beteg közül 35 páciensnél találtunk laboratóriumiilag nem megfelelő aggregáció gátlást (22%). Nem volt különbség a férfi/nő arányban és a gyógyszer szedés időtartamában a rezisztens és a nem-rezisztens csoport között.

5.2.2 Rizikóprofil

A clopidogrel-rezisztens betegek BMI-je szignifikánsabb magasabb volt a másik csoporthoz képest. ($28,8 \text{ kg/m}^2$ vs. $26,1 \text{ kg/m}^2$, $p < 0.05$). Egyéb paraméterekben nem volt különbség. Logisztikai regressziós analízis elvégzése után a magasabb testtömeg-index a clopidogrel rezisztencia önálló rizikófaktorának bizonyult (OR 2.62; 95% CI: 1.71-3.6; $p < 0.01$).

5.2.3 Szedett gyógyszerek

Clopidogrel rezisztens betegek esetében a benzodiazepinek (25 % vs. 10 %, $p < 0.05$) és a szeletív-szerotonin-reuptake gátlók szedése (28 % vs. 12 %, $p < 0.05$) jóval gyakoribb volt. A logisztikai regressziós analízis elvégzése után a fent említett gyógyszer csoportok a clopidogrel rezisztencia független rizikófaktorának

bizonyultak. (benzodiazepinek: OR 5.83; 95% CI: 2.53-7.1; $p < 0.05$ és SSRI-ok: OR 5.22; 95% CI: 2.46-6.83; $p < 0.05$).

5.2.4 Hemorheológiai paraméterek és szolubilis adhézions molekulák

A fent említett paraméterek értékeiben nem volt különbség a két csoport között.

Megbeszélés

A közelmúltban számos publikáció foglalkozott a laboratóriumi és klinikai clopidogrel rezisztencia közötti összefüggés vizsgálatával (17). Az eddig leírt tanulmányok alapján a rezisztencia mértéke 4-30 % között változik. Noha maga jelenség definíciója és mérési módszere sem teljesen tisztázott, gyakorlatilag az összes különböző metodikájú tanulmány alapján a clopidogrel rezisztencia a későbbi ischaemiás eredmények független rizikótényezője (11,17,18).

Munkacsoportunk definíciója alapján a rezisztencia meghatározása a maximális aggregáció mérésén alapszik - mely a megfelelő gyógyszeres kezelés hatására csökken – és ezt egészséges, gyógyszermentes egyéneken mért referencia értékekkel hasonlítottuk össze. Eredményeink alapján a magasabb testtömeg-index a rezisztencia független tényezőjének bizonyult, mely egybevág korábbi közlemények eredményeivel. (31,32, 33). A fentiek alapján felmerül az, hogy a gyógyszer napi dózistát a betegek testtömeg-indexének megfelelően határozzuk meg.

A többi rizikótényezőben nem volt szignifikáns különbség a két csoport között, noha korábbi tanulmányok alapján felmerül a dohányzás szerepe az aggregáció-gátló terápia hatékonyságának kialakításában (18).

Korábban felmerült bizonyos statinok (elsősorban az atorvastatin) szerepe a clopidogrel rezisztencia kialakulásában, mely hatás a CYP3A4 rendszeren át jönne létre (17,18). Jelen vizsgálatunk ezt a tényt nem tudta alátámasztani. Azonban a benzodiazepinek és a szelektív szerotonin-reuptake gátlók a clopidogrel rezisztencia független rizikófaktorának bizonyultak. Ez az interakció feltehetőleg szintén a cytochrom P 450 rendszeren át jön létre, hisz a benzodiazepinek ezen a rendszeren át metabolizálódnak (elsősorban az alprazolam, a tiazolam és a midazolam), továbbá bizonyos SSRI-ok a CYP1A2 és CYP3A4 hatékony gátlói, mely enzimrendszerek fontos szerepet játszanak a clopidogrel aktív metabolitá alakulásában (34-37). Másrészt a diazepam és a clonazepam szerepet játszanak a thrombin, ADP, illetőleg arachidonsav indukálta thrombocytá aggregáció gátlásában, így receptorális kölcsönhatások is szerepet játszhatnak a nem megfelelő aggregáció gátlás létrejöttében (38).

Az atherosclerosis progressziója korábbi tanulmányok alapján szintén szerepet játszhat a nem megfelelő aggregáció gátló hatás létrejöttében. (17). A von Willebrand faktor, a szolubilis P-selectin szintek és a hemorheológiai paraméterek értékei korábbi közlemények eredményei alapján szoros korrelációt mutatnak az atherosclerosis súlyosságával. (38). A tanulmányunkba bevont két betegcsoport előbb említett értékeiben nem volt szignifikáns különbség

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy tanulmányunk az elsők között van, mely a clopidogrel rezisztencia összetett hátterét próbálta felderíteni. A jelenség feltehetőleg későbbi ischaemiás események független rizikótényezője. Eredményeink alapján az emelkedett testtömeg-index és bizonyos gyógyszercsoportok (benzodiazepin, SSRI, de korábban leírt statinok nem) szerepet játszanak a clopidogrel rezisztencia kialakulásában.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

Eredményeink alapján 6236 krónikus vascularis beteg hemorheológiai paramétereinek (hematokrit, fibrinogén, vörösvérsejt-aggregáció, teljesvér- és plazmaviszkozitás) elemzése során az összes vizsgált paraméter a korrelációs koefficiens alacsony értéke mellett szignifikánsan korrelált az életkorral, ugyanakkor az alcsoportok elemzésekor ezt az egyértelmű linearitást nem sikerült kimutatnunk. Mindezek alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a kapott adatok valószínűleg csak statisztikailag és nem klinikailag szignifikánsak a nagy esetszámból következőleg. Ezt támaszthatja alá a vizsgált paraméterek többségének átlagértékeiben tapasztalható minimális, klinikailag nem jelentős különbség. Felvetésünk és az összefüggés pontosabb tisztázása végett 623 fős homogén, krónikus vascularis betegekkel álló populációt szelektáltunk a vizsgált csoportból, hogy a lehetséges zavaró tényezők hatásait kikerüljük. Ezen csoport eredményeinek feldolgozása során a hemorheológiai tényezők és az életkor kapcsolatát nem sikerült alátámasztanunk.

Noha már számos tanulmány foglalkozott a jelenséggel és lehetséges hátterével, tudomásunk szerint ez az első vizsgálat, mely komplexen elemezte a rizikóprofil, kórelőzmény, gyógyszeres kezelés és a hemoreológiai paraméterek lehetséges kapcsolatát az aszpirin non-reszponzió jelenségével.

Elsőként mutattuk ki bizonyos gyógyszercsoportok (ACE-gátlók, béta-blokkolók) szerepét a sikeres aggregáció-gátló hatás létrejöttében, noha a logisztikai regressziós analízis elvégzése után nem voltak az aszpirin-reszponzió független tényezői. Ugyanakkor a statinok az aszpirin-rezisztencia független tényezői maradtak.

Tanulmányuk szintén elsőként veti fel a károsodott rheológiai paraméterek lehetséges szerepét az aszpirin rezisztencia mechanizmusában. Az aszpirin non-responder betegcsoportban szignifikánsan magasabb volt a plazma fibrinogén szint és a vörösvérsejt aggregációs érték. A plazma fibrinogén szint növekedésével párhuzamosan nő a vörösvérsejt aggregáció mértéke. Az aggregáló vörösvérsejtek ADP-t szecernálnak, mely a thrombocytá aggregáció erős agonistája. A fentiek magyarázhatják a magasabb fibrinogén-szintek szerepét az ineffektív aggregáció gátló terápia létrejöttében.

Szintén az elsők között írtuk le, hogy a magasabb testtömeg-index és bizonyos gyógyszercsoportok szerepet játszanak a clopidogrel rezisztencia létrejöttében. A logisztikai regressziós analízis elvégzése után a magasabb BMI, valamint a benzodiazepinek és az SSRI kezelés a clopidogrel rezisztencia független rizikótényezőjének bizonyult.

Tekintettel arra, hogy nemrégiben megjelent meta-analízisek tükrében, mind az aszpirin, mind a clopidogrel rezisztencia a későbbi ischaemiás események független rizikófaktora, a fenti eredmények feltehetőleg nagy klinikai relevanciával járnak.

HIVATKOZÁSOK

1. Fareed J, Bick RL, Hoppenstedt DA, Bermes EW. Molecular markers of hemostatic activation: applications in the diagnosis of thrombosis and vascular and thrombotic disorders. *Clin Appl Thromb Haem* 1995;1:87–102.
2. Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J. Stroke: a practical guide to management. 2nd ed. Edinburg: Blackwell Science; 2001.
3. Adams GA, Brown SJ, McIntire LV, Eskin SG, Martin RR. Kinetics of platelet adhesion and thrombus growth. *Blood* 1983;62:69–74.
4. Baskurt OK, Levi R, Caglayan S. The role of hemorheologic factors in the coronary circulation. *Clin Hemorheol* 1991;11:121-127.
5. Carter C, McGee D, Reed D, Yano K, Stemmermann G. Hematocrit and the risk of coronary heart disease: The Honolulu Heart Program. *Am Heart J* 1983;105:674-679.
6. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ, Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: Insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1006-1010.
7. Ernst I, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118: 956-963.
8. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by antiplatelet therapy in high-risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
9. Kroll MH, Sullivan R. Mechanisms of platelet activation. In: Loscalzo J, Schafer AI, editors. Thrombosis and Hemorrhage. Baltimore: William & Wilkins; 1998, p. 261-291.
10. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:195-198.
11. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007;154:221-231.
12. Clauss A. Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haematol* 1957;17:237-246.
13. Schmid-Schönbein H, Volger E, Klose HJ. Microrheology and light transmission of blood. *Pflugers Arch* 1972;333:126-139.
14. Toth K, Wenby RB, Meiselman HJ. Inhibition of polymer-induced red blood cell aggregation by poloxamer 188. *Biorheol* 2000;37:301-312.
15. Lowe GD, Lee AJ, Rumley A, Price JF, Fowkes FC. Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study. *Br J Haematol* 1997;96:168-173.
16. Bogar L. Hemorheology and hypertension: not "chicken or egg" but two chickens from similar eggs. *Clin Hemorheol Microcirc* 2002;26:81-83.
17. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006;27:647-654.
18. Gurbel PA, Lau WC, Bliden KP, Tantry US. Clopidogrel resistance: implications for coronary stenting. *Curr Pharm Des* 2006;12:1261-1269.
19. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet* 2006;367:606-617.

20. Papp E, Havasi V, Bene J, Komlosi K, Czopf L, Magyar E, Feher C, Feher G, Horvath B, Marton Z, Alexy T, Habon T, Szabo L, Toth K, Melegh B. Glycoprotein IIIA gene (PIA) polymorphism and aspirin resistance: is there any correlation? *Ann Pharmacother* 2005;39:1013-1018.
21. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost* 2003;1:1710-1713.
22. Eikelboom JW, Hankey GJ. Aspirin resistance: a new independent predictor of vascular events? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:966-968.
23. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, Testa L, Sheiban I, Sangiorgi G. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:2667-2671.
24. Pertikova M, Jancinova V, Nosal R, Majekova M, Fabryova V. Carvedilol - a beta-blocker with considerable antiaggregatory effect on human blood platelets. *Bratisl Lek Listy* 2005;106:20-25.
25. Nguyen KN, Aursnes I and Kjekshus J: Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction: subgroup analysis of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *Am J Cardiol* 1997;79:115-119.
26. Peterson JG, Topol EJ, Sapp SK, JYoung JB, Lincoff AM and Lauer MS. Evaluation of the effects of aspirin combined with angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease *Am J Med* 2000;109:371-377.
27. Christopher RG, Andrew DB, Robert DSW, Gregory YHL. Abnormalities of hemorheological, endothelial, and platelet function in patients with chronic heart failure in sinus rhythm. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and b-blocker therapy *Circulation* 2001;103:1746-1751.
28. Laufs U, Wassmann S, Hilgers S, Ribaldo N, Böhm M, Nickenig G.: Rapid effects on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy, normocholesterolemic men. *Am J Cardiol* 2001;88:1306-1307.
29. 65. West of Scotland Coronary Prevention Study Group: Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOP) *Circulation* 1998;97:1440-1445.
30. Goodall AH, Jarvis J, Chand S, Rawlings E, O'Brien DP, McGraw A, Hutton R, Tuddenham EG. An immunoradiometric assay for human factor VIII/von Willebrand factor (VIII:vWf) using monoclonal antibody that defines a functional epitope. *Br J Hematol* 1985;59:565-577.
31. Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Barrera Ramírez C, Sabaté M, Fernandez C, Hernández-Antolín R, Escaned J, Alfonso F, Macaya C. Platelet aggregation according to body mass index in patients undergoing coronary stenting should clopidogrel loading-dose be weight adjusted? *J Invasive Cardiol* 2004;16:169-174.
32. Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Barrera Ramírez C, Sabaté M, Fernandez C, Hernández-Antolín R, Escaned J, Alfonso F, Macaya C. Is a 300 mg clopidogrel loading dose sufficient to inhibit platelet function early after coronary stenting? A platelet function profile study. *J Invasive Cardiol* 2004;16:551-552.
33. Longstreth KL, Wertz JR. High-dose clopidogrel loading in percutaneous coronary intervention. *Ann Pharmacother* 2005;39:918-922.

34. Sarlis NJ, Gourgiotis L. Hormonal effects on drug metabolism through the CYP system: perspectives on their potential significance in the era of pharmacogenomics. *Curr Drug Targ Imm Endocr Metabol Disord* 2005;5:439-448.
35. Spina E, Scordo MG, D'Arrigo C. Metabolic drug interactions with new psychotropic agent. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17:517-538.
36. Masica AL, Mayo G, Wilkinson GR. In vivo comparisons of constitutive cytochrome P450 3A activity assessed by alprazolam, triazolam, and midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:341-349.
37. Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, Neer CJ, Hopp AS, Carville DG, Guyer KE, Tait AR, Bates ER. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004;109:166-171.
38. Rajtar G, Zólkowska D, Kleinrok Z. Effect of diazepam and clonazepam on the function of isolated rat platelet and neutrophil. *Med Sci Monit* 2002;8:37-44.

8. A szerző publikációi

8.1. Folyóiratcikkek

1. ALEXY T., STEF GY., MÁRTON ZS., HORVÁTH B., KOLTAI K., PÁLFI A., FEHÉR G., BÓCSA Z., PUSCH G., SZAPÁRY L., KÉSMÁRKY G., VERESS G., TÓTH K. A rutinszerűen alkalmazott trombocita aggregáció gátló kezelés hatékonyságának felmérése érbetegekben.

Kardiológus, 2, 5-24, 2003.

2. 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., 43, 423-431, 2004.

Impact factor: 1.576

3. 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., 30, 237-242, 2004.

Impact factor: 0.630

4. PAPP, E., HAVASI, V., BENE, J., KOMLOSI, K., CZOPF, L., MAGYAR, E., FEHER, CS., FEHER, G., HORVATH, B., MARTON, ZS., ALEXY, T., HABON, T., SZABO, L., TOTH, K., MELEGH, B. Glycoprotein IIIa gene (PIA) polymorphism and acetylsalicylic acid resistance: is there any correlation? Annals Pharmacother., 39, 1013-1018, 2005.

Impact factor: 1.837

5. SZAPÁRY L., FEHÉR G., KOLTAI K., KÉSMÁRKY G., HORVÁTH B., KOMOLY S., TÓTH K. Parenteralisan és per os alkalmazott vinpocetin haemorheologiai hatásának vizsgálata agyérbetegeken. Agyérbetegségek, 11, 7-11, 2005.

6. BOGAR, L., KESMARKY, G., KENYERES, P., SZELIG, L., FEHER, G., TOTH, K. Gender differences in hemorheological parameters of coronary artery disease patients. Clin. Hemorheol. Microcirc., 35, 99-103, 2006.

Impact factor: 1.242

7. KESMARKY, G., FEHER, G., KOLTAI, K., HORVATH, B., TOTH, K. Viscosity, hemostasis and inflammation in atherosclerotic heart diseases. Clin. Hemorheol. Microcirc., 35, 67-73, 2006.

Impact factor: 1.242

8. FEHER, G., KOLTAI, K., KESMARKY, G., SZAPARY, L., JURICKSKAY, I., TOTH, K. Hemorheological parameters and aging. Clin. Hemorheol. Microcirc., 35, 89-98, 2006.

Impact factor: 1.242

9. FEHER, G., KOLTAI, K., PAPP, E., ALKONYI, B., SOLYOM, A., KENYERES, P., KESMARKY, G., CZOPF, L., TOTH, K. Aspirin resistance: possible roles of cardiovascular risk factors, previous disease history, concomitant medications and haemorrhological variables. *Drugs Aging*, 23, 559-567, 2006.

Impact factor: 2.2

10. KOLTAI, K., FEHER, G., KESMARKY, G., KESZTHELYI, ZS., CZOPF, L., TOTH, K. The effect of blood glucose levels on hemorheological parameters, platelet activation and aggregation in oral glucose tolerance tests. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 35, 517-25, 2006.

Impact factor: 1.242

11. FEHÉR G., KOLTAI K., KENYERES P., SZAPÁRY L., BAGOLY E., ALKONYI B., KÉSMÁRKY G., CZOPF L., TÓTH K. Acetilszalícilsav-rezisztencia - a rizikóprofil, a kórelőzmény, a szedett gyógyszerek és a haemorheologiai tényezők lehetséges szerepe krónikus cerebro- és cardiovascularis betegekben. *Agyérbetegségek*, 4, 8-13, 2006.

11. FEHER, G., KOLTAI, K., TOTH, K. Are hemorheological parameters independent of aging? (correspondence) *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 36, 181-182, 2007.

Impact factor: 0.977

12. FEHER, G., KOLTAI, K., ALKONYI, B., PAPP, E., KESZTHELYI, ZS., KESMARKY G., TOTH, K. Clopidogrel resistance: the role of body mass and concomittant medications. *Int. J. Cardiol.*, 120, 188-192, 2007.

Impact factor: 2.878

13. PAPP, E., HAVASI, V., BENE, J., KOMLOSI, K., TALIAN, G., FEHER, G., HORVATH, B., CZOPF, L., SZAPARY, L., TOTH, K., MELEGH, B. Does glycoprotein IIIA gene (PLA) polymorphism influence the clopidogrel resistance? *Drugs Aging*, 24, 345-350, 2007.

Impact factor: 2.14

14. TIBOLD, A., FEHER, G., CSEJTEI, A., TETTINGER, A., KISS, I. Selective serotonin reuptake inhibitors may interfere with the antiplatelet effect of clopidogrel (correspondence).

Am. J. Cardiol., 99, 1025-1026, 2007.

Impact factor: 3.603

15. BAGOLY E, FEHÉR G., SZAPÁRY L. A vinpocetin szerepe az agyérbetegségek kezelésében az eddigi humán vizsgálatok alapján. *Orv. Hetil.*, 148, 1253-1258, 2007.

16. FEHÉR G., BAGOLY E., KÖVÉR F., KOLTAI K., HANTÓ K., POZSGAI E., KOMOLY S., DÓCZI T., TÓTH K., SZAPÁRY L. Carotisstent-beültetés hatása a rheológiai paraméterekre, a szabadgyök-képződésre és a thrombocytáaggregációra. Orv. Hetil., 148, 2365-2370, 2007.

17. FEHER, G., KOLTAI, K., KESMARKY G., TOTH, K. Hemorheological background of acetylsalicylic acid resistance. Clin. Hemorheol. Microcirc., 38, 43-52, 2008.

Impact factor: 0.977

18. SZAPÁRY L., HORVÁTH B., MÁRTON Z., FEHÉR G., TÓTH K., KOMOLY S. Az atorvastatinkezelés haemorheológiai és haemostaseológiai hatásai krónikus agyérbetegekben. Orv. Hetil., 149, 1117-1123, 2008.

19. CSEJTEI, A., TIBOLD, A., VARGA, Z., KOLTAI, K., EMBER, A., ORSOS, Z., FEHER, G., HORVATH, OP., EMBER, I., KISS, I. GSTM, GSTT and p53 polymorphisms as modifiers of clinical outcome in colorectal cancer. Anticancer. Res., 28, 1917-1922, 2008.

Impact factor: 1.414

20. KOLTAI, K., FEHER, G., KENYERES, P., LENART, I., ALEXY, T., HORVATH, B., MARTON, Z., KESMARKY G., TOTH, K. Antiplatelet effect of aspirin but not of thienopyridines decreases with advancing age in 5414 vascular patients. Clin. Hemorheol. Microcirc., 4, 295-302, 2008

Impact factor: 0.977

21. FEHER, G., ILLES, Z. Gene patents in the primary prevention of vascular diseases (invited review). Rec. Pat. DNA Gen. Seq., 2, 164-171, 2008

22. PUSCH, G., FEHER, G., KOLTAI, K., TIBOLD, A., GASZTONYI, B., FEHER, A., PAPP, E., LUPKOVICS, G., SZAPARY, L. Aspirin resistance: focus on clinical endpoints (review). J. Cardiovasc. Pharmacol., 52, 475-484, 2008

Impact factor: 2.023

23. FEHER, G., FEHER, A., PUSCH, G., LUPKOVICS, G., SZAPARY, L., PAPP, E. The genetics of antiplatelet drug resistance (review). Clin. Gen., 1, 1-18, 2009

Impact factor: 3.18

24. FEHER, G., PUSCH, G., SZAPARY, L. Optical aggregometry and aspirin resistance (correspondence). Acta. Neurol. Scand., 119, 139-139, 2009

Impact factor: 2.099

25. FEHER, G., PAPP, E. Clopidogrel resistance: A diagnostic challenge (correspondence). Int. J. Cardiol., 131, 268-269, 2009

Impact factor: 2.878

26. FEHER, G., KOLTAI, K., KESMARKY, G., HORVATH, B., TOTH, K., KOMOLY, S., SZAPARY, L. Effect of parenteral or oral vinpocetine on the hemorheological parameters of patients with chronic cerebrovascular diseases. *Phytomed.*, 16, 111-117, 2009

Impact factor: 1.817

27. PUSCH, G., FEHER, G., SZOMOR, A., KOVER, F., GOMORI, E., ILLES, Z. Intravascular lymphoma presenting with neurological signs but diagnosed by prostate biopsy: Suspicion as a key to early diagnosis (case report). *Eur. J. Neurol.*, 16, e39-e41, 2009

Impact factor: 2.617

28. HORVATH, B., SZAPARY, L., DEBRECENI, L., FEHER, G., KENYERES, P., FULOP, A., BATTYANI, I., TOTH, K. Effect of Sclerovit on endothelial dysfunction, hemorheological parameters, platelet aggregation, plasma concentration of homocysteine and progression of atherosclerosis in patients with vascular diseases. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 1, 19-28, 2009

Impact factor: 0.977

29. FEHÉR G., KOLTAI K., KENYERES P., SZAPÁRY L., BAGOLY E., ALKONYI B., KÉSMÁRKY G., CZOPF L., TÓTH K. Hemoreológiai paraméterek és az életkor közötti összefüggés vizsgálata. *Agyérbet.*, (nyomtatásban)

8.2 Előadáskivonatok

1. KÉSMÁRKY G., MÁRTON ZS., HORVÁTH B., ALEXY T., KOLTAI K., FEHÉR G., TÓTH K. A trombocita aggregáció-gátló kezelés hatásosságának felmérése értegekben. Magyar Kardiológusok Társasága 2003. évi Tudományos Kongresszusa, 2003. május 14-17., Balatonfüred. *Card. Hung. Suppl.* 2003/2, A8, 2003.

2. ALEXY T., STEF GY., MÁRTON ZS., HORVÁTH B., KOLTAI K., PÁLFI A., FEHÉR G., BÓCSA Z., PUSCH G., SZAPÁRY L., KÉSMÁRKY G., VERESS G., TÓTH K. A rutinszerűen alkalmazott thrombocita aggregáció-gátló kezelés hatékonyságának felmérése értegekben. A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának 50. Jubileumi Vándorgyűlése, 2003. június 26-28., Pécs. *Magyar Belorv. Arch. Suppl.* 2003/2, 31, 2003.

3. 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. 12th European Conference on Clinical Hemorheology, June 22-26, 2003, Sofia, Bulgaria. Abstract book 34-35.

4. SZAPARY, L., FEHER, G., KOLTAI, K., HORVATH, B., ALEXY, T., MARTON, ZS., KESMARKY, G., SZOTS, M., JURICKAY, I., TOTH, K. Is there a correlation between viscosity and age in cerebrovascular patients? 13th European Stroke Conference, May 12-15, 2004, Mannheim-Heidelberg, Germany. *Cerebrovasc. Dis.*, 17(Suppl. 5): 134, 2004.

5. KOLTAI K., FEHÉR G., PÁLFI A., KÉSMÁRKY G., KÁLAI T., HIDEG K., SÜMEGI B., TÓTH K. Poly (ADP-Ribóz) polimeráz inhibitorok vizsgálata in vitro reológiai modelleken. A Magyar Kardiológusok Társasága 2004. évi Tudományos Kongresszusa, 2004. május 13-15., Balatonfüred, Card. Hung. Suppl. C, 34, C34, 2004.
6. FEHÉR G., KOLTAI K., SZAPÁRY L., HORVÁTH B., ALEXY T., MÁRTON ZS., KÉSMÁRKY G., JURICKSKAY 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. Suppl. C, 34, C51, 2004.
7. HORVÁTH B., KOLTAI K., FEHÉR G., SZAPÁRY L., MÁRTON ZS., ALEXY T., KÉSMÁRKY G., TÓTH K. A trombocita aggregáció gátló terápia laboratóriumi 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. Suppl. C, 34, C54, 2004.
8. HORVÁTH B., KOLTAI K., FEHÉR G., SZAPÁRY L., MÁRTON ZS., ALEXY T., KÉSMÁRKY G., TÓTH K. Van-e összefüggés a thrombocyt-aggregometria és a vascularis események között? Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának LI. Vándorgyűlése, Hőgyész, 2004. május 27-29. Magyar Belorv. Arch. Suppl. 1, 57, 64, 2004.
9. 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. 7th Congress of the ISEM, September 1-4, 2004, Debrecen, Hungary. Abstract book: 125.
10. SZAPARY, L., FEHER, G., KOLTAI, K., HORVATH, B., ALEXY, T., MARTON, ZS., KESMARKY, G., SZOTS, M., JURICKSKAY, I. and TOTH, K. Blood viscosity and aging in cerebrovascular patients. 8th Congress of European Federation of Neurological Societies, September 4-7, 2004, Paris, Eur. J. Neurol., 11, (Suppl. 2), 72-73, 2004.
11. FEHER, G., KOLTAI, K., KESMARKY, G., KULCSAR, GY., KALAI, T., HIDEG, K. and TOTH, K. 4-hydroxy coumarine derivatives' dual action of platelet aggregation and red blood cell deformability. Haemophilia & Thrombophilia (Clinical and genetical aspects) 2nd International Symposium, September 23-25, 2004, Pécs, Hungary. Abstract book: 15.
12. . 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) 2nd International Symposium, September 23-25, 2004, Pécs, Hungary. Abstract book: 19.

13. 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, Sopron, 2004. október 14-16. Metabolizmus, 2, C15-16, 2004.
14. KOLTAI K., FEHÉR G., HORVÁTH B., KÉSMÁRKY G., TÓTH K. A trombocita aggregabilitás és a von Willebrand-faktor szint összefüggései a glükózyanyagcserét jellemző paraméterekkel és más kardiovaszkuláris rizikófaktorokkal 2-es típusú cukorbetegekben Magyar Atherosclerosis Társaság XV. Kongresszusa, Sopron, 2004. október 14-16. Metabolizmus, 2, C17, 2004.
15. MÁRTON ZS., FEHÉR G., KOLTAI K., ALEXY T., HORVÁTH B., KÉSMÁRKY G., SZAPÁRY L., JURICSKAY I., TÓTH K. Haemorheológiai paraméterek, gyulladáso markerek és az életkor közötti összefüggés. XL. Magyar Belgyógyász Nagygyűlés, 2004. november 11-13., Budapest, Magyar Belorv. Arch. Suppl. 2/04, 93, 2004.
16. KÉSMÁRKY G., KOLTAI K., FEHÉR G., HORVÁTH B., TÓTH K. 2-es típusú diabeteses betegek von Willebrand faktor szintjének és trombocita aggregációjának összefüggései a glükózyanyagcsere paramétereivel. Érbetegségek, Suppl. 1, 11, 2005.
17. FEHÉR G., KOLTAI K., HORVÁTH B., MÁRTON ZS., ALEXY T., KÉSMÁRKY G., TÓTH K. Acetilszalicilsav rezisztencia: haemorheológiai tényezők lehetséges szerepe? Érbetegségek, Suppl. 1, 11, 2005.
18. FEHÉR G., KOLTAI K., PAPP E., KÉSMÁRKY G., TÓTH K. Clopidogrel rezisztencia: rizikófaktorok, gyógyszeres kezelés, rheológiai paraméterek és adhéziós molekulák lehetséges szerepe. A Magyar Kardiológusok Társasága 2005. évi Tudományos Kongresszusa, 2005. május 11-14., Balatonfüred, Card. Hung. Suppl. C, 35, A35, 2005.
19. SZAPARY, L., SZOTS, M., FEHER, G., KOLTAI, K., KESMARKY, G., TOTH, K., KOMOLY, S. Haemorheological changes after parenteral and oral administration of vinpocetine in chronic cerebrovascular patients. 14th European Stroke Conference, May 25-28, 2005, Bologna, Italy. Cerebrovasc. Dis., 19 (Suppl. 2), 121-122, 2005.
20. PAPP E., BENE J., HAVASI V., KOMLÓSI K., TALIÁN G., FEHÉR G., HORVÁTH B., MÁRTON ZS., ALEXY T., FEHÉR CS., BARTHA É., CZOPF L., MELEGH B., TÓTH K. A PLA polimorfizmus kapcsolata a thrombocytá aggregációt gátlók ex vivo hatékonyságával. Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának LII. Vándorgyűlése, Bükfürdő, 2005. június 23-25. Magyar Belorv. Arch. Suppl. 1, 58, 46-47, 2005.
21. FEHÉR G., KOLTAI K., HORVÁTH B., ALEXY T., MÁRTON ZS., BARTHA É., KÉSMÁRKY G., TÓTH K. Acetilszalicilsav-rezisztencia: rizikófaktorok, gyógyszeres kezelés és reológiai paraméterek

lehetséges szerepe. Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának LII. Vándorgyűlése, Bükkfűrdő, 2005. június 23-25. Magyar Belorv. Arch. Suppl. 1, 58, 122-123, 2005.

22. KESMARKY, G., FEHER, G., KOLTAI, K., HORVATH, B., TOTH, K. Viscosity, hemostasis and inflammation in atherosclerotic heart diseases. 13th European Conference on Clinical Hemorheology, June 26-29, 2005, Siena, Italy. Abstract book 15.

23. FEHER, G., KOLTAI, K., MARTON, ZS., ALEXY, T., HORVATH, B., KESMARKY, G., BARTHA, E., SZAPARY, L., JURICKSKAY, I., TOTH, K. Hemorheological parameters and aging. 13th European Conference on Clinical Hemorheology, June 26-29, 2005, Siena, Italy. Abstract book 16.

24. BOGAR, L., KESMARKY, G., KENYERES, P., SZELIG, L., FEHER, G., TOTH, K. Hematocrit and blood viscosity ratio indicates rheological oxygen carrying capacity and optimal hematocrit of human blood. 13th European Conference on Clinical Hemorheology, June 26-29, 2005, Siena, Italy. Abstract book 17.

25. ALEXY, T., MARTON, ZS., HORVATH B., KOLTAI, K., FEHER, G., STEF, GY., SZAPARY, L., KESMARKY, G., CZOPF, L., TOTH, K. Resistance to routine antiplatelet medication and the efficacy of long-term aspirin and thienopyridine therapies. 12th World Congress on Heart Disease, July 16-19, 2005, Vancouver, Canada, J. Heart Dis., 4, 103, 2005.

26. KULCSAR, GY., KALAI, T., FEHER, G., KOLTAI, K., TOTH, K., SÜMEGI, B., HIDEG, K. Synthesis and study of cardiac drug modified with nitroxides and their precursors. A joint conference of 11th in vivo EPR spectroscopy and imaging & 8th international EPR spin trapping, Columbus, Ohio, September 4-8, 2005, Abstract book: 75.

27. FEHER, G., KOLTAI, K., HORVATH, B., ALEXY, T., MARTON, ZS., KESMARKY, G., TOTH, K. Acetylsalicylic acid resistance: possible role of risk factors, medication and haemorheological variables. Congress of the European Society of Cardiology, September 3-7, 2005, Stockholm, Sweden Eur. Heart J., 26 (Abstract Suppl.), 2005.

28. KULCSÁR GY., KÁLAI T., FEHÉR G., KOLTAI K., SÜMEGI B., TÓTH K., HIDEG K. Kettős hatású nitroxid gyökök és prekursoraik vizsgálata. MKE Vegyészkonferencia, Szerves és gyógyszerkémia, Hajdúszoboszló, 2005. június 28-30. Előadás összefoglalók: P53.

29. FEHER, G., KOLTAI, K., KENYERES, P., RAPP, H., KESMARKY, G., SZAPARY, L., JURICKSKAY, I., TOTH, K. Atherosclerosis, hemorheological parameters and aging. XIV. International Symposium on Atherosclerosis, June 18-22 2006, Rome, Italy, Atheroscler 3 (Suppl 7) 82, 2006.

30. KOLTAI, K., FEHER, G., KESMARKY, G., KESZTHELYI, Z., CZOPF, L., TOTH, K. The effect of blood glucose levels on hemorheological parameters, platelet activation and aggregation in oral glucose tolerance test.

XIV. International Symposium on Atherosclerosis, June 18-22 2006, Rome, Italy, *Atheroscler* 3 (Suppl 7) 356, 2006.

31. FEHER, G., KOLTAI, K., PAPP, E., KESZTHELYI, Z., ALKONYI, B., KENYERES, P., RAPP, H., KESMARKY, G., TOTH, K. Acetylsalicylic acid and clopidogrel resistance: possible role of risk factors, medication and hemorheological variables. XIV. International Symposium on Atherosclerosis, June 18-22 2006, Rome, Italy, *Atheroscler* 3 (Suppl 7) 82, 2006.

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A dolgozatban szereplő munkákat a PTE KK I.sz. Belgyógyászati Klinika Hemorheológiai Kutatólaboratóriumában végeztem. .

Szívből jövő köszönetemet és hálámat fejezem ki témavezetőmnek Prof. Dr. Tóth Kálmánnak, aki felkeltette érdeklődésemet a hemorheológia iránt és végig támogatott munkámban. Külön köszönettel tartozom Prof. Dr. Hideg Kálmánnak és Dr. Kálai Tamásnak, akiktől az igazi kutatói magatartást megtanultam.

Köszönöm kollégáimnak a segítséget, hiszen ez a nagy formátumú munka nélkülük nem jöhetett volna létre: Dr. Késmárky Gábornak, Dr. Czopf Lászlónak, Dr. Habon Tamásnak, Dr. Juricskay Istvánnak, Dr. Márton Zsoltnak, Dr. Horváth Beátának, Dr. Koltai Katalinnak, Dr. Kenyeres Péternek, Dr. Papp Elődnek, Dr. Szapáry Lászlónak, Nagy Lászlónénak és Tapasztóné Fazekas Kornéliának.

Külön köszönet testvéremnek, Dr. Fehér Andreának, aki a mérések egy részében igen komoly segítséget nyújtott.

Végezetül, de nem utolsósorban, köszönöm Szüleimnek, hogy végig mellettem álltak és hittek bennem.