

**AKUT ÉS KRÓNIKUS VASCULARIS KÓRKÉPEK
PATHOGENESISÉBEN SZEREPET JÁTSZÓ TÉNYEZŐK
VIZSGÁLATA ÉS TERÁPIÁS BEFOLYÁSOLÁSÁNAK
LEHETŐSÉGE**

Ph.D. értekezés tézisei

Dr. Horváth Beáta
PTE ÁOK
I.sz. Belgyógyászati Klinika

Program- és témavezető: Prof. Dr. Tóth Kálmán

2003.

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke	2
1. Bevezetés	3
2. Célkitűzések	9
3. Az endothehium diszfunkció vizsgálata érbetegekben	9
3.1 Betegek és módszerek	10
3.2 Eredmények	11
4. A thrombocytia aggregatio és a haemorreologiai paraméterek utánkövetése akut ischaemiás coronaria szindrómás betegekben	13
4.1 Betegek és módszerek	13
4.2 Eredmények	17
5. A thrombocytia aggregatio gátló terápia hatékonyságának és a haemorreologiai paraméterek vizsgálata agyérbetegekben	18
5.1 Betegek és módszerek	19
5.2 Eredmények	20
6. Cerebrovascularis támadásponti gyógyszerek szabadgyök-fogó hatásának vizsgálata	20
6.1 Módszerek	20
6.2 Eredmények	21
7. Következtetések	22
A szerző publikációi	24
Köszönetnyilvánítás	31

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ADP	adenosin difoszfát
ACS	akut ischaemiás coronaria szindróma
ASA	acetyl szalicilsav
CT	computer tomograph
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
GP	glycoprotein
HDL	high density lipoprotein
KIR	központi idegrendszer
LDL	low density lipoprotein
MRI	mágneses rezonancia imaging
NE	nemzetközi egység
NO	nitrogén monoxid
PBS	phosphate buffered saline (foszfáttal puffertelt sóoldat)
PCI	percutan coronaria intervenció
PMS	phenazin metiosulphat
PPP	platelet poor plasma (thrombocytia szegény plazma)
PRP	platelet rich plasma (thrombocytia dús plazma)
RCTT	relative cell transit time (relatív sejt tranzit idő)
TXA ₂	thromboxan A ₂
TIA	transziens ischaemiás attack
vWf	von Willebrand faktor

1. BEVEZETÉS

A fejlett nyugati országokban és egyre több fejlődő országban is a vascularis betegségek a vezető morbiditási és mortalitási tényezők a felnőtt és az idősebb populációban. E körképek lényege a létfontosságú szervek keringésének csökkenése vagy megszüntése, ischaemiás károsodása vagy elhalása és a következményesen kialakuló funkciózavara. A keringés csökkenésének oka az érrendszeri étíró, generalizált, progresszív folyamati, az atherosclerosis, és a fokozott thrombocytia aggregatio, a coagulatio zavara és a vér áramlási tulajdonságainak megváltozása következtében kialakuló thrombus képződés. A koszorúterek atherosclerosis ischaemiás szívbetegséghez vezet, ha pedig az elváltozás thrombosisal szövődik, létrejön az akut ischaemiás coronaria szindróma, illetve megfelelő terápia hiányában az akut myocardialis infarctus. Az agyi erek atherothrombotikus betegségre a cerebrális infarctus (stroke) fő oka, de az atherosclerosis gyakran okoz kritikus ischaemiát a belekben és az alsó végtagokon is.

Az ún. „response to injury” elmélet szerint az atherosclerosis pathomechanizmusának kezdeti lépése az endotel diszfunkció kialakulása, mely a különböző cardiovascularis rizikófaktorkor fellátása esetén az endothelisejtek sérülése következtében alakul ki. Az endothelium a bőrünk mellett a legnagyobb szervünk, mely számos feladattal bír, így alapvető szerepe van a normál haemostasis fenntartásában. Endothelium diszfunkciótól akkor beszélünk, ha az endotel normális funkcióját nem képes tovább fenntartani, ezáltal felborul az egyensúly a relaxációs-contractio, a pro- és anticoagulans, proliferatív-antiproliferatív, és a pro- és antioxidáns faktorok termelésében, mely fokozott thrombosis készségben nyilvánul meg.

A von Willebrand faktor egy plazmában található multimer glycoprotein, amely részt vesz a normál haemostasis kialakításában és hiánya a leggyakoribb vérvérei rendellenességhez, a von Willebrand betegségekhez vezet. A különböző vascularis körképek pathomechanizmusában játszott szerepére csak az utóbbi időben terelődött a figyelem. A von Willebrand faktort az endothelisejtek és a megakariocyták termelik, a vWf aktivitás normál tartományra a plazmában meglehetősen széles határok között mozog. Mérsékelt magasabb plazmaszint endothelium stimuláció következtében fellépő fokozott vWf szekréció esetén, míg jelentősen magasabb plazmaszint az endothelisejtek direkt károsodásával járó állapotokban mérhető. Emelkedik a vWf plazmaszintje, ha az atherosclerosis rizikófaktoraik fellátanak, illetve endotel diszfunkció esetén.

A vWf részt vesz a haemostasis kialakításában azzal, hogy megkötí és stabilizálja a VIII. faktort a keringésben, ezáltal megvédi a lebomlástól, valamint az endotelisérülés helyén a subendothelialis struktúrákhoz lehorgonyozza a thrombocytákat, s ezzel esszenciális szerepet játszik a thrombocytádtúg kialakításában. Az endothelium sérüléskor a subendothelialis struktúrákhoz kapcsolódva, vagy magas sebességgrádiens esetén a globularis szerkezeti molekula konformációt vált, lineáris szerkezetet vesz fel és alkalmassá válik a thrombocyták GPIb komplexén keresztül az adhesio beindítására.

Az atherosclerosis és ezáltal az endotel diszfunkció nem befolyásolható rizikófaktoraik közé tartozik az életkor, a férfi nem és a családi halmozódás (genetikai faktorok), míg a legfontosabb befolyásolható kockázati tényezők a plazma magas cholesterol és egyéb lipid szintek, a dohányzás, a hypertonia, a diabetes mellitus, az obesitas, a fizikai aktivitás hiánya és a hyperhomocysteinaemia. Az atherosclerosis kialakulásában a nyrdőrnök is alapvető jelentősége van, erre utal, hogy a plakkok nem véletlenszerűen helyezkednek el (annak ellenére, hogy a főbb ismert rizikófaktorkor nagy része szisztemás hatású), hanem elsősorban az erek elágazódásánál és a kanyarulatokban jönnek létre.

Több tanulmány igazolta, hogy a hypercholesterinaemia összefüggésben van a károsodott endotel funkcióval, és hogy a károsodás mértéke korrelál a sztérum cholesterol-szinttel. A dyslipidaemia károsítja mind az endotel-dependens, mind az endotel-independentens vasodilatációt. Többben kimutatták, hogy hypercholesterinaemiás betegekben fokozott a vértlemezek aktivitása, aminek fontos szerepe lehet a plakk szakadás helyén zajló thrombus képződésben.

A statinok a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzim A redukáz kompetitív antagonistái, az enzim katalizálja a cholesterol szintézis sebesség meghatározó lépését a májban és egyéb szövetekben. Több nagy multicentrikus tanulmány eredménye alapján a statinok a cholesterol-szint hatékony csökkentése mellett szignifikánsan csökkentik a cardiovascularis mortalitást, és a fatális és nem fatális stroke kialakulásának valószínűségét; jól tolerálhatók és költséghatékonyak. A statinok e kedvező hatásukat a cholesterol-szint csökkentése mellett az úgynevezett pleiotrop hatásuknak köszönhetik: az ételben zajló gyulladássos folyamatok módosítása által stabilizálják a plakkot; a NO biológiai hozzáférhetőségének fokozása által javítják az endotelifüggő, áramlásmédia vasodilatációt; illetve gátolják a thrombusképződést, mivel csökkentik a thrombocyták rupturált plakkhoz való adhesióját és befolyásolják az extrinsic alvadási utat. Ezért a statinok napjainkban a cardio- és

cerebrovascularis betegségek primer és szekunder prevenciójában meghatározó szereppel bírnak.

Fiziológias körülmények között a trombocyták nyugalmi állapotban, szabadon keringenek az érnyálvában anélkül, hogy a vascularis endotheliummal funkcionális kapcsolatba kerülhének. Ugyanakkor az endothelium sérülésekor, pl. egy instabil atheroscleroticus plakk rupturája esetén a szabaddá váló subendothelialis képletek (collagen, vWf) aktiválják a vételemezeket. Az endothelium nem adhesiv módon is képes a trombocytia működés befolyásolására. A NO és a prostacyclin értágító hatásukon kívül gátolják a trombocytia aggregációt, míg a TXA₂ elősegíti azt. A trombocyták kémiai aktivációja akkor következik be, ha specifikus sejtfelszíni receptoralkhoz agonista molekula kötődik, melyek közül a kollagen, a thrombin, az ADP és az adrenalin bír kiemelkedő jelentőséggel.

A trombocytákat érő kémiai és mechanikai stimuláció következményeként a phospholipáz A₂ arachidonsavat szabadít fel a lipid membránból, mely a ciklooxygenase enzim hatására több lépésben az igen erős vasoconstrictor hatású TXA₂-vé alakul, mely indukálja azok aggregációját. Az acetyl szalicilsav a ciklooxygenáz enzimet acetilálja, irreverzibilisen blokkolva ezáltal az enzim működését. Az ADP molekula sejtfelszíni, purinerg receptorhoz való kötődése szintén növeli a TXA₂ szintet, valamint serkenti a GPIIb/IIIa receptorok aktiválódását. A thienopyridin csoportba tartozó ticlopidin és clopidogrel, illetve aktív metabolizált szelektív és irreverzibilisen gátolják a trombocyták ADP receptorait és hatékonyan csökkentik az ADP függő trombocytia funkciókat. A trombocyták aggregációja akkor következik be, ha a vWf vagy a fibrinogén az aktiválódott GPIIb/IIIa receptorokon keresztvezi a trombocytákat és létrejön a primer trombocytadugó. A leghatékonyabb antithrombotikus gyógyszerek a GPIIb/IIIa receptor blokkolók, melyek megakadályozzák a fibrinogén molekula ezen receptorhoz való kötődését, és ezzel a trombocytia aggregatio végső, közös útját gátolják, hatásuk ezért a vételemezeket érő stimulustól független.

Számos korábbi tanulmány mutatott rá arra, hogy a trombocytia aggregatio gyógyszeres gátlása hatékonyan csökkenti a súlyos cardio- és cerebrovascularis események előfordulási gyakoriságát és a mortalitást. Nagy betegpopuláción végzett multicentrikus tanulmányok igazolták, hogy az ASA kezelés mintegy 25%-kal csökkenti a myocardialis infarctus, az ischaemiás stroke és a vascularis halálozás relatív kockázatát. A trombocytia aggregatio laboratóriumi mérésének elterjedésével fogalmazódott meg az ASA non-responsio fogalma, mely alatt azon betegeket értjük, akiknél magas ASA dózis mellett sem lehetett

megfelelő aggregatio gátlást kimutatni „ex vivo” módszerek segítségével. Azokat a betegeket, akik kezdetben jól reagáltak az alkalmazott kezelésre, azonban a gyógyszer változtatlan dózisa mellett fél-egy év múlva laboratóriumi módszerekkel már nem bizonyult megfelelőnek az aggregatio gátlás hatékonysága. ASA rezisztenseknek nevezzük. A jelenségek hátterében több tényező szerepe is feltehető, de pontos mechanizmusuk még nem tisztázott kellőképp.

A trombocytia aggregatio másik útját gátolják a thienopyridin csoportba tartozó ticlopidin és clopidogrel, melyek szelektív és irreverzibilisen gátolják a trombocyták ADP receptorait és hatékonyan csökkentik az ADP függő trombocytia funkciókat. Klinikai vizsgálatok igazolták hatékonyságukat: alkalmazásuk jelentősen csökkenti a vascularis halálozást placeboval és ASA-val összehasonlítva is.

Az atherosclerosis kialakulásában, progressziójában és az ischaemiás károsodás létrehozásában a kóros rheologiai tényezőknek szintén meghatározó szerepe van. A rheologia (áramlásban) alapörvénye a Poisseuille-törvény, mely jó közelítéssel alkalmazható az emberi érendszerre is. Kimondja, hogy valamely érszakaszon mérhető áramlást elsősorban az ér sugara, a perfúziós nyomás, az adott érszakasz hossza, valamint a vér viszkozitása határozza meg. Normális esetben a coronariaáramlás fő meghatározója az ér átmérője. Kóros körülmények között azonban, pl. atherosclerosis okozta coronaria betegségben az értármérő beszűkülése, valamint a vasodilatációs képesség csökkenése esetén a vér viszkozitása lesz a véráramlás egyik fő meghatározója. Hasonlóan, az értármérő és a perfúziós nyomás csökkenése következtében megnő a vér áramlási tulajdonságainak jelentősége a microcirculatio területén is.

A vér nem Newtoni folyadék (vizes közegben szuszpendált sejtek, fehérjék, chylomicronok, szénhidrátok és elektrolitok keveréke), ami azt jelenti, hogy viszkozitása, ellentétben a Newtoni folyadékokkal, függ a nyírófeszültségtől; a vér aktuális viszkozitása nő alacsony, míg csökken magasabb nyírófeszültség esetén.

A vér viszkozitásának másik jelentős meghatározója a benne szuszpendált részecskék mennyisége (haematocrit), valamint egymással, illetve az érfallal való interakcióik. Mennyiségüknél fogva legnagyobb jelentősége a vörösvérsejteknek van, a többi sejtnak fiziológias körülmények között a nagy ereken nincs lényeges hatásuk az áramlásra. Szűk capillarisokban azonban a fehérvérsejtek áramlási akadályt képezhetnek nagyobb méretükrel és rigiditásuknál fogva. A sejtis interakciók közül legfontosabb a vörösvérsejt aggregatio („pénztekercs”-képződés), mely a sejtek átmenni, reverzibilis összetapadását jelenti elsősorban nagymértékű, elágazó molekulák (fibrinogén, egyes globulinok) hatására. Ez a

folymat alacsony nyírási sebesség mellett a legkifejezettebb, így elsősorban ez a folyamat áll az ilyen körülmények között magasabb vér viszkozitási háttérben. A vérésejtek alakjukat az áramlási körülményektől függően változtathatják képesek, ennek mértékét deformálódó képességnek hívjuk. E tulajdonságnak a microcirculatio területén van a legnagyobb jelentősége, ahol a capillarisok átmérője alig haladja meg a sejtek átmérőjét, sőt a szivizomban még kisebb is lehet.

A vér viszkozitás jelentős meghatározója a szuszpenziós folyadék tulajdonsága, azaz a plazma viszkozitása is, melyet primer komponense, a víz és a benne oldott nagy molekulájú anyagok határoznak meg. Ezek közül a nagy, elongált térszerkezetű fibrinogén játszza a döntő szerepet. Bizonyos koncentrációviszonyok esetén a lipídfrakciónak és egyes globulinoknak lehet meghatározó szerepük. A fibrinogén szerepét tovább növeli az a tény, hogy fontos meghatározója a vörösvérsejt és a trombocytia aggregációnak is.

A különböző rheologiai eltérések a myocardiumban nagyobb jelentőséggel bírnak, mint a keringési rendszer más területein, mivel a coronaria érrendszer a keringési rendszer speciális részét képezi: a szivciklus következtében folyamatosan változik benne az áramlás, a perfúziós nyomás és a nyírófeszültség. A test legkisebb átmérőjű capillarisai is a myocardiumban találhatóak, ezek átmérője 3-5 µm, az átlagos 7 µm-es vörösvérsejt átmérőjével 2-4 µm-rel kisebb. Így a károsodott rheologiai paraméterek elégtelen keringést, lokális stasist, capillaris elzáródást, thrombus képződést, csökkent O_2 transzportot és hypoxiát okozhatnak, mely folyamatok tovább rombtíják az atheroscleroticus szűkület által már érintett coronaria keringést.

A különböző cardiovascularis rizikófaktoroknak az atherosclerosis kialakulásában játszott szerepe még nem teljesen tisztázott, azonban az ezek többségében az endothelialis sejtek sérülésének egyik elsődleges mediátora a fokozott szabadgyök-termelés következtében fellépő oxidatív stressz és/vagy a gyulladássos folyamatok. A szabad gyökök olyan kémiaiag reaktív molekulák, amelyek a szervezet számos fiziológias és patológias folyamatában fontos szerepet játszanak. Fiziológias körülmények között részt vesznek a sejt metabolikus folyamataiban, a jelátvitelben és a sejt védekező mechanizmusaiiban. Ezzel szemben káros körülmények között szerepet játszanak a DNS károsításában, enzím és hormon inaktivációjában, membrán, illetve számos egyéb sejtkárosodás kialakulásában, és így a különböző sejtek és szövetek oxidatív károsítása következtében olyan celluláris szintű változást hozhatnak létre, mely az egész szervezetre nézve káros következményekkel járhat. Az oxidatív károsodás létrejöhet a szabad gyökök fokozott képződése, a különböző

antioxidáns rendszerek inaktivációja, a scavenger molekulák kimerülése vagy a különböző antioxidánsok újraképződésének elégtelensége miatt.

A szabad gyökök részt vesznek a különböző faktorok hatására bekövetkező endothel károsodás és diszfunkció mediálásában. Fontos szerepük van az érel gyulladássos folyamataiban. Egyik legfontosabb hatásuk a lipid peroxidáció, mely oxidált LDL partikulumok kialakulásához vezet és az előző folyamattal együtt szerepet játszanak az atherosclerosis létrehozásában. Az oxigén szabad gyökök emelkedett szintje csökkenti a biológiaiag hasznosítható NO mennyiségét. Az atheroscleroticus plakk kialakulásában és progressziójában fontos szerepe van a simaizomsejtek proliferációjának, melyet a szabad gyökök szintén fokozni képesek.

A szabad gyökök káros hatásának másik fő célpontja a microcirculatio, melyhez hozzájárul, hogy a szabad gyökök káros hatásaival szemben a vörösvérsejtek fokozottan érzékenyek, mivel folyamatosan magas oxigéntensionnak vannak kitéve, illetve nagy a vas tartalmuk, ami elősegíti a szabad gyökök képződését. Ha felborul az egyensúly a szabad gyökök képződése és semlegesítése között, létrejöhet a vörösvérsejtek oxidatív károsodása, mely manifesztálódhat azok struktúrális és/vagy funkcionális károsodásában. Fokozódik a lipidperoxidáció, ezáltal pedig csökken a membrán fluiditása és megváltozik a sejmembrán kationokkal szembeni permeabilitása, mely hatással van a vörösvérsejt aggregációra és a deformabilitásra, melyeknek fontos szerepe van a microcirculatioiban. A szabad gyökök aktiválhatják a fehérérszejteket, mely elősegíti adhéziójukat az érfalhoz, a capillaris elzáródását, további szabad gyökök és chemoattractans faktorok termelést.

A szabad gyökök káros hatásának egyik fő célpontja a központi idegrendszer területén is a microcirculatio, amelyet a gyulladássos mediátorokkal együtt károsítani képesek. Ennek következtében sértül a vér-agy gát, és romlik a microcirculatio, tovább súlyosbítva ezzel a cerebrovascularis ischaemiát a már károsodott perfúziójú területen.

Mivel a szabad gyökök fokozott képződése számos belegység pathomechanizmusában szerepel köröki tényezőként, semlegesítésük alapvető terápiás jelentőséggel bírhat. Normális körülmények között a szervezet hatékony védekező rendszerrel rendelkezik az oxidatív károsodással szemben, melybe beletartoznak a különböző enzimek, mint pl. a szuperoxid-dizmutáz, a kataláz és a glutation-peroxidáz, továbbá antioxidánsok, mint pl. a tokoferol vagy az aszkorbinsav. Azonban ezek az enzimek molekulá tulajdonságaik miatt nem képesek penetrálni az oxidatív károsodásnak kiért teljes területre, ezért részóia vannak próbálkozások olyan kis molekulájú, nem toxikus szerek kifejlesztésére, melyek jelentős antioxidáns tulajdonsággal rendelkeznek.

A különböző cardiovascularis rizikófaktorkok tehát többféle módon képesek károsítani az endoteliumot, létrehozva ezzel az endotelialis diszfunkciót, illetve az atherosclerosis. További progresszió, az atheroscleroticus plakk rupturája esetén létrejön a thrombocytá aggregatio és az eret elzáró thrombus. A vér áramlási tulajdonságai elsősorban ezeken a károsodott perifériájú területeken bírnak fokozott jelentőséggel, ahol tovább csökkenthetik a vér áramlását és így fokozhatják az atheroscleroticus szűkület okozta ischaemiát. A szabad gyökök a haemostasis számos faktorát képesek károsítani és ezáltal kapcsolódási pontot jelenthetnek a klasszikus rizikófaktorkok okozta endotelialis sejtkárosodás létrehozásában.

2. CÉLKITŰZÉSEK

1. A von Willebrand faktornak, mint az endotel diszfunkció markerének meghatározása akut és krónikus érbetegekben és egészséges kontroll személyek értékeihez való hasonlítása.

2. Az endotel diszfunkció befolyásolás lehetőségének vizsgálata rövid távú, kis dózisu atorvastatin terápia során dyslipidaemiás vascularis betegekben.

3. Akut ischaemiás coronaria szindrómában az alkalmazott thrombocytá aggregatio gátló terápia hatékonyságának és a haemorrhologiai paraméterek alakulásának vizsgálata egy éves utánkövetés során.

4. Nagyszámú krónikus ischaemiás cerebrovascularis betegnél alkalmazott thrombocytá aggregatio gátló terápia hatékonyságának felmérése és haemorrhologiai paraméterek tanulmányozása.

5. Három széles körben elterjedt és használt cerebrovascularis gyógyszer (pentoxiphyllin, piracetam és vinpocetin) antioxidáns tulajdonságának vizsgálata in vitro rheologiai modelben.

3. AZ ENDOTHELIUM DISZFUNKCIÓ VIZSGÁLATA ÉRBETEGEKBEN

Az endotelium sérülésének, diszfunkciójának megítélésére olyan molekula alkalmas, amely stabil, megtalálható a keringésben, szétunaszíjje könnyen meghatározható és specifikus az endotelsejtekre. Bár az endotelium számos egyéb molekulát is termel,

ezeknek a kritériumoknak a vWf felel meg leginkább, ezért választottuk vizsgálatunkban a vWf-t, melyet az endotelisérülés markereként atherosclerosisban Green alkalmazott elsőként.

3.1. Betegek és módszerek

Betegek:

Tanulmányunkban a vWf aktivitást krónikus cardio- és cerebrovascularis betegekben (56 fő, 67 ± 10 év; 68 % férfi, 32 % nő), akut ischaemiás coronaria szindrómában (29 fő, 67 ± 13 év; 62 % férfi, 38 % nő) és akut stroke-ban (15 fő, 67 ± 12 év; 67 % férfi, 33 % nő) határoztuk meg és hasonlítottuk egészséges kontroll személyek (23 fő, 36 ± 12 év; 61 % férfi, 39 % nő) értékeihez.

A kontroll csoport fiatal, egészséges, a főbb rizikófaktorktól mentes személyekből került ki. A krónikus verőérbeteg csoportot olyan ambuláns személyek alkották, akiknek az anamnézisében 3 hónapnál régebben lezajlott cardio-, vagy cerebrovascularis esemény, vagy radiológiaiag igazolt perifériás érbetegség szerepelt. Az akut ischaemiás coronaria szindrómás betegek típusos sztypanaszokkal kerültek felvételre a PTE ÁOK I.sz. Belgyógyászati Klinika coronaria őrzőjébe és a rutin vizsgálatok (EKG, myocardiális necroenzimek) minden esetben igazolták az akut ischaemiás coronaria szindrómát. A betegek 78 %-ában jelentkező toponinszint emelkedés (troponin pozitív), míg 22 %-ban a toponinszint a normál tartományban maradt (troponin negatív). Az akut stroke-os betegek a PTE ÁOK Neurológiai Klinikájára kerültek felvételre, a diagnózist az anamnézis, a fizikális vizsgálat és képekeltő vizsgálatok (MRI, CT) alapján állítottuk fel. Fokális ischaemiás stroke 50 %-ban, multiplex ischaemiás stroke 30 %-ban és haemorrhagiás stroke 20 %-ban fordult elő.

Tanulmányunk második fázisában 27 dyslipidaemiás, krónikus vascularis beteg (61 ± 8 év; 13 férfi/14 nő) vWf aktivitását határoztuk meg 1 hónapos, kis dózisu (10 mg/nap) atorvastatin terápia előtt és után. A vizsgálatban résztvevők korábban nem részesültek lipidcsökkentő terápiaiban.

Mólvétel:

A vérvétel AICS-s és akut stroke-os betegekben felvételkor (a tünetek megjelenést követő 24 óra belüli), a második és hatodik napon; az akut mérések kivételével minden vérvétel reggel 8 és 9 óra között, éhgyomorral történt. A vérmintákat a vWf aktivitás meghatározásához perifériás vénából vettük 3,2 %-os trinitrum citratos Vacutainer csőbe, 10 percig 2500 g-n centrifugáltuk, és a plazmából 1 ml-t Eppendorf csőbe szivtunk le. A méréseket a vérvételt követően 1 hónapon belül végeztük el, a mérésig a plazmát 2-8 °C-on

tartolunk. A dyslipidaemiás betegekben a rutin labor paraméterek, HDL-cholesterin, össz-cholesterin és triglycerid szint mellett a vWf-aktivitás meghatározása a gyógyszeres kezelés megkezdése előtt és 1 hónap múlva, szintén reggel 8 és 9 óra között, étgyomorra történt.

Mérés:

A vWf-aktivitás meghatározása kvantitatív direkt ELISA-ki-vel történt (Shield Diagnostics Ltd, UK). A szobahőmérsékletre ($22 \pm 1^\circ\text{C}$) felmelegített mintákat, valamint a ki-ben található ismert aktivitású két kontrollt 1:20 arányban a mellékelt puffer oldattal hígítottuk. A szintén a ki-hez mellékelt, ismert aktivitású kalibrátor oldatból nyolc koncentrációt tartalmazó feles hígítási sorozatot készítettünk. Az így módon előkészített mintákból, kontroll és kalibrátor oldatokból meghatározott mennyiséget pipettáztunk a vWf-funkcionális epitópiát (GP IIb kötőhely) felismerő tisztított egér anti-vWf monoclonális antitesttel fedett lemezre. Szobahőmérsékleten 60 perces inkubáció után a mintákat ledöntöttük a lemezről, és a nem kötött plazma-alkotórészeket mosópufferral távolítottuk el. Ezt követően vWf-konjugátumot, egér anti-humán monoclonális anti-vWf-antitestet pipettáztunk a lemezre. Szobahőmérsékleten 15 percig inkubáltuk, majd a nem kötött vWf-konjugátumot mosással eltávolítottuk. A tetrametil-benzidín szubsztrátot tartalmazó oldat hozzáadása után a színreakció kialakulásáig 15 percig inkubáltuk a mintákat, majd kénseavat tartalmazó „stop” oldattal állítottuk le a reakciót. A minták extinkciós értékei 450 nm-es hullámhosszon olvastuk le. Az ismert aktivitású kalibrátor oldatok extinkciós értékei alapján kalibrációs görbét verttünk fel, és a minták aktivitási értékeit ennek segítségével határoztuk meg.

Statistika:

Az egyes csoportok aktivitás értékeit kétféleképpen t-próba segítségével, míg az akut és a dyslipidaemiás betegek különböző időpontokban mért eredményeit egymintás t-próbbal hasonlítottuk össze.

Az LDL-cholesterin értékeket a Friedewald képlet alapján becsültük meg.

3.2. Eredmények

A férfiak és a nők von Willebrand faktor aktivitás értékei között egyik általunk vizsgált csoportban sem találtunk szignifikáns különbséget. Az életkor és a vWf-aktivitás között nem találtunk korrelációt sem a kontroll, sem a beteg csoportokban.

A kontroll csoport értékeihez képest valamennyi vizsgált betegcsoportban szignifikánsan ($p < 0,001$) magasabb vWf-aktivitást tapasztaltunk, melynek oka a betegek jelenős részében jelenlévő cardiovascularis rizikófaktorok okozza endotél diszfunkció lehet.

A különböző alcsoportok (cardio- és cerebrovascularis, perifériás érbeteg) között nem találtunk jelentős különbséget a vWf-aktivitásban.

A krónikus verőérbeteg csoporthoz képest az AICCS-és az akut stroke-os betegekben mért vWf-aktivitás szignifikánsan ($p < 0,05$ illetve $0,01$) magasabbnak bizonyult. Mivel az akut események, elsősorban az AICCS kialakulásában a fő patogenezisek tényezői az atherothrombosis jelenti, a kapott eredmény utalhat arra, hogy egy akut esemény kialakulása összefüggésben lehet a magas nyírófeszültség okozta fokozott thrombocytá aggregációval, melyben a vWf-alapvető jelentőséggel bír.

Az akut betegek vWf-aktivitás értékei a kórházi szak alatt folyamatosan emelkedést mutattak, és a 6. napon szignifikánsan ($p < 0,05$ illetve $0,01$) magasabbnak voltak a bekértüléskor mért értékekhez képest, mely összefüggésben lehet az akut esemény következtében kialakuló akut fázis reakcióival.

A troponin pozitív AICCS-betegek vWf-aktivitását szignifikánsan ($p < 0,05$) magasabbnak találtuk, mint a troponin negatív betegeket, mely utalhat egyrészt a troponin pozitív és negatív AICCS eltérő súlyosságára, másrészt a pathomechanizmusok különbözőségére.

Az akut stroke-s betegek viszonylag alacsony száma miatt az egyes alcsoportok (fókális és multiplex ischaemiás, haemorrhagiás) között statisztikai elemzésre nem került sor.

Az atorvasztatin kezelés hatására a dyslipidaemiás betegek össz és LDL-cholesterin értéke, valamint triglycerid szintje szignifikánsan ($p < 0,01$ - $0,001$) csökkent, míg a HDL-cholesterin koncentráció nem változott szignifikánsan.

A dyslipidaemiás betegek vWf-aktivitása mind a kezelés előtt, mind után szignifikánsan ($p < 0,01$; ill. $0,05$) magasabb volt a kontroll csoport értékeihez képest, mely összefüggésben lehet a dyslipidaemiás betegekben jelenlévő endotél diszfunkcióval és magyarázat lehet arra, hogy miért fokozott a thrombocyták aktivációja ezekben a betegekben.

Az atorvasztatin terápia után a dyslipidaemiás betegek vWf-értéke szignifikánsan ($p < 0,05$) csökkent, mely egyrészt utalhat a statinok endotél diszfunkcióra kifejtett kedvező hatására, ugyanakkor a vWf-aktivitás csökkenése önmagában is terápiás jelentőségű lehet a thrombocytá aggregáció és ezáltal a thrombosis hajlam csökkentése következtében.

4. A THROMBOCYTA AGGREGATIO ÉS A HAEMORHEOLOGIAI PARAMÉTEREK UTÁNKÖVETÉSE AKUT ISCHAEMIÁS CORONARIA SZINDRÓMÁS BETEGEKBEN

Az akut ischaemiás coronaria szindróma oka általában valamely coronaria akutan vagy szubakutan kialakuló teljes vagy részleges occlusioja, melynek háttérben az alapvető anatómiai elváltozás a coronariában található atherosclerosis plakk. Ha a plakk kitékélyesedik, megreped, létrejön a thrombocyták adhesioja és aggregatioja. A következményesen kialakuló thrombus által csökkentett perfúziójú területeken a krónos rheologiai viszonyok fokozott jelentőséggel bírnak.

A thrombocytá aggregatio gátló terápia hatékonyságának és a haemorreologiai elterjedésnek a vizsgálata és korrigálása fontos lehet az AICS morbiditásának és mortalitásának csökkentésében, valamint a cardiovascularis betegségek kezelésében és prevenciójában.

4.1 Betegek és módszerek

Betegek:

Tanulmányunkban 157 akut ischaemiás coronaria szindrómás (65 ± 12 év; 95 férfi, 62 nő) és 68 egészséges embert (36 ± 6 év; 30 férfi, 38 nő) vizsgáltunk. A kontroll csoportot rheologiai szempontból is egészséges, jelentős cardiovascularis rizikófaktoroktól mentes személyek alkották. Az összes beteg akut ischaemiás szívanaszokkal került be coronaria őrzőnkbe, ahol a rutin vizsgálatok (EKG, myocardialis enzimiek) minden esetben bizonyították az AICS-t. 67 betegnek volt szignifikáns ST elevatioja, 77 betegnek volt ST depressioja, vagy nem volt ST eltérése és 13 esetben tapasztaltunk bal Tawara szár blokkot vagy ventricularis pacemaker ritmust felvételkor.

A betegek felvételekor, az AICS kialakulása előtt alig egyharmaduk, mindössze 48 beteg, elbocsátáskor többségük, 149 beteg részessült thrombocytá aggregatio gátló terápiában, és ez az arány nem változott jelentősen az utánkövetési időszak alatt sem. A napi 200 mg és az alatti ASA mennyiséget soroltuk a kis dózishoz (a betegek többsége 100 mg ASA-at szedett naponta), míg a nagyobb dózisu csoportba a napi 300-325 mg ASA-at szedő betegek tartoznak. A thienopyridin csoportba tartozó betegek 500 mg ticlopidint vagy 75 mg clopidogrelt szedtek, míg a kombinációs terápiában részesülők 100 vagy 325 mg ASA-at kaptak 500 mg ticlopidinnal vagy 75 mg clopidogrellel kombinálva.

A felvételt követően 25 esetben végeztünk thrombocytist, 22 esetben percutan coronaria intervenciót és 42 esetben alkalmaztunk GPIIb/IIIa receptor gátló kezelést. Tanulmányunkban 9 beteg halt meg a kórházi szakban, míg 5 a követési periódusban.

A hospitális szakaszban felvételkor és a 6. napon, míg az elbocsátást követően az 1., a 6. és a 12. hónap után mértük a rutin laboratóriumi paramétereket, a thrombocytá aggregatio és a rheologiai faktorokat (plazma fibrinogént, haematocritot, plazma és teljes vér viszkozitást, vörsvérsejt aggregatit és deformabilitást).

Thrombocytá aggregatio gátlás vizsgálata:

A thrombocytá aggregatio méréséhez cubitalis vénából 12 ml vért vettünk 3,8 %-os nátrium-citrát tartalmú Vacutainer csövekbe. A mintákat 150 g-n 10 percig centrifugáltuk, majd a thrombocytá dús felüliszót (platelet rich plasma, PRP) óvatosan elváoltottuk. Ezt követően thrombocytá szegény plazma (platelet poor plasma, PPP) nyeléséhez a maradék mintákat 10 percig 2500 g-n ismételtén centrifugáltuk. A mérésekhez használt kivetőkbe 450-450 µl PRP-t, illetve PPP-t pipettáltunk, majd a vértelmekék aggregatitóját 50 µl ADP ($5 \mu\text{M}$ és $10 \mu\text{M}$), kollagén ($2 \mu\text{g/ml}$), illetve adrenalin ($10 \mu\text{M}$) hozzáadásával indukáltuk. Vizsgálatainkat a Born-féle turbidimetriás elven működő Carat TX-4 (Carat Diagnostika Kft., Magyarország) négycsatornás thrombocytá aggregométerrel végeztük. Az individuális különbségek kiküszöbölésére a készülék tárolja a thrombocytá dús és thrombocytá szegény plazmák fényáteresztő képességét (PRP: 0%, PPP: 100%), majd az induktorokkal kiváltott aggregatio mértékét a PPP-PRP optikai sűrűségkülönbséghez viszonyítva számolja. A szuszpenzió fényáteresztő képessége az aggregatio mértékével párhuzamosan nő, melyet a molszterhez kapcsolt számítógép programja ábrázol. Az így nyert görbe egyik jellegzetes paraméterét, a maximális aggregatio értékét - mely a megfelelő gyógyszeres kezelés hatására csökken - egészséges, gyógyszermentes egyénekben mért referencia értékekkel hasonlítottuk össze (4.2.1 táblázat). A mértés 10 perces időtartama alatt 37°C -os inkubációt és folyamatos mágnesses keverést (1000 rpm) alkalmaztunk. A minták vizsgálata a vérvételt követő 2 órán belül megtörtént.

Az acetyl-szalicilsav hatásának kontrolljához a kollagén és adrenalin, míg thienopyridinek esetén az ADP indukálta aggregatitot vizsgáltuk. Mivel nincs jól meghatározott adat arra nézve, mikor tekinthetjük hatásosnak a thrombocytá aggregatio gátló terápiát, az aggregatio maximumának csökkentését akkor tekintettük az alkalmazott terápia következményének, ha az a kezelten kontroll populációra jellemző normál tartományon (átlag $\pm 2x$ standard deviató) kívül esett, ellenkező esetben hatásatlannak vélelmeztük a

kezelt. Az aggregatio gátló terápia hatékonyságának értékelésekor figyelembe vettük a thrombocytia aggregométer gyártójának ajánlását is, ez alapján megkülönböztettük hatástalan, gyenge, mérsékelt és teljes gátlást (4.2.1 táblázat).

4.2.1 táblázat: Az egyes induktorokra vonatkozó, a maximális aggregatio értéke alapján meghatározható aggregatio szintek (saját méréseink és a thrombocytia aggregométer gyártójának ajánlása alapján).

Induktor	Maximális aggregatio (%)			
	Hatástalan gátlás (referencia tartomány)	Gyenge	Mérsékelt	Teljes
ADP 5 Mm	62-91	41-61	31-40	0-30
ADP 10 µM	62-91	41-61	31-40	0-30
Kollagén 2 µg/ml	64-92	41-63	31-40	0-30
Adrenalin 10 µM	60-88	41-59	31-40	0-30

Tanulmányunk során meghatároztuk, hogy az egyes gátlási csoportok milyen arányban fordulnak elő a nemkívánatos klinikai eseményt (cardiovasculáris halálozás, ismételt AICS, TIA vagy stroke kialakulása) elszenvedők között és azokban a betegekben, akiknél nem fordult elő ismétlődő esemény a vizsgálati periódus alatt.

Haemorheológiai mérések:

A laboratóriumi vizsgálatok valamennyi betegnél standardizált körülmények között, éhgyomorral, a reggeli relatív exsiccosiszt ellensúlyozandó fél liter cukormentes folyadék elfogyasztása után történtek, a vért cubitalis vénából vettük.

A haematocritérték meghatározásához a vért litium-heparin (143 NE/4,5 ml) tartalmú Vacutainer csövekbe vettük le, a mérést a vérvételtől számított 2 órán belül végeztük el. A haematocritérték meghatározása microhaematocrit centrifugával (Hemofuge, Heraeus Instr., Németség) történt.

A plazma fibrinogén koncentráció meghatározásához 4,5 ml vért vettünk 3,8 %-os nátrium-citrát tartalmú Vacutainer csöbe. A fibrinogén koncentráció méréséhez Clauss módszert használtunk.

A plazma és teljes vér viszkozitás méréshez a vért litium-heparin (143 NE/4,5 ml) tartalmú Vacutainer csövekbe vettük le, a mérést a vérvételtől számított 2 órán belül végeztük el. A viszkozitás méréseket Hevimet 40 capillaris viszkoziméteren (Hemorex Kft.,

Magyarország) végeztük. A viszkoziméter két, temperált olajfűrdőbe merülő, teflonból készült capillaris csőből áll, melyek belső átmérője 0,6 mm, hossza pedig 500 mm. A beépített termosztát segítségével a mérőcsövek hőmérséklete állandóan 37 °C-on tartható. A viszkoziméterben a nyomásgradiens a folyadék saját hidrosztatikus nyomásából származik. A kiértékeléshez a meniszkusz helyzeti-idej diagramját egy opto-elektronikus rendszer érzékeli. A folyási görbéből az e célra készített szoftver segítségével számolhatók a viszkozitás értékei. Az értékelés során a 90 l/s sebességgradiensnél mért adatokat használtuk.

A vörösvérsejt aggregatio méréshez a vért litium-heparin (143 NE/4,5 ml) tartalmú Vacutainer csövekbe vettük le, a mérést a vérvételtől számított 2 órán belül végeztük el. A mérés Myrenne MA-1 aggregométerrel (Myrenne GmbH, Németség) történt. Az aggregométer egy kúp-sík nyírási kamra segítségével, Schmidt-Schönbein által leírt fényáteresztő-képesség változás alapján működik. A mérési elv lényege, hogy a vörösvérsejt-szuszpenzió fényáteresztő képessége megnő abban az esetben, ha a vörösvérsejtek aggregátumokat formálnak („perzektikus képződés”), mivel a komplexumok között kialakuló sejtisztergény teret több fény átjutását teszik lehetővé. Az aggregatio mértékét az aggregatio indexszel jellemeztük. A mérés során 30 µl vérmintát 600 l/s sebességgradienssel először diszagregáltuk, majd a sebességgradiens igen alacsonyra, 3 l/s-ra csökkent, miközben a készülték a vérminta fénytranszmissziójának megváltozása alapján aggregatio indexet számított. A méréseket szobahőmérsékleten (22 ± 1 °C) végeztük.

A vörösvérsejt deformabilitás meghatározásához a vért perifériás vénából litium-heparin tartalmú csövekbe Vacutainer rendszerrel vettük. A vérmintákat 2500g-n 10 percig centrifugáltuk, majd a felüliszó eltávolítását követően a vörösvérsejt szuszpenziót két alkalommal foszfát pufferben (PBS – phosphate buffered saline, pH: 7,4, osmolalitás: 300 mOsm, glükóz: 10 mM) mostuk. Az utolsó centrifugálást követően a felüliszózt eltávolítottuk, a vörösvérsejteket reszuszpendáltuk PBS pufferben, majd a haematocritot 10 %-ra állítottuk be. A vörösvérsejt filtrációs méréseket St. George elven működő Carat FT-1 filterméterrel végeztük (Carat Diagnostika Kft., Magyarország). A mérőműszerben a vörösvérsejt szuszpenzió 5 µm pórusnagyságú Nucleopore filteren áramlik keresztül, a folyadékoszlop mozgását 4 vízcm nagyságú hidrosztatikai nyomás tartja fent. A mérőfej négy pár fényforrást és érzékelőt tartalmaz, amely alapján a számfőgép rendszer automatikusan elemzi az áramlást, megkülönböztetve a sejt áthaladási időt és a pórus eltömődést. A vörösvérsejt deformabilitás mértékére utal a relatív sejt tranzit idő (relative cell transit time – RCTT), amely a PBS és a vörösvérsejt szuszpenzió egymáshoz viszonyított áramlási arányára

jellemző érték. Mérésünket szobahőmérsékleten ($22\pm 1^\circ\text{C}$) végeztük, minden mérést három alkalommal ismételtük.

4.2. Eredmények

Az eredmények alapján megállapíthatjuk, hogy a laboratóriumiilag hatástalan thrombocytá aggregatio gátlás aránya minden vizsgálati periódusban a kombinációs terápiában részeseitől eltérően volt a legalacsonyabb, magasabb volt a thienopyridin szedőknél és legjelentősebb az ASA-at szedők esetén volt. Az ASA dózistól emelve a hatástalan gátlás aránya csökkent. Teljes gátlást is kombinációs terápia alkalmazásával lehetett leggyakrabban és a kis dózisú ASA-t alkalmazva a legritkábban elérni.

Há valamennyi gyógyszercsoport összes mérését figyelembe vettük, a hatástalan gátlás aránya felvételkor volt a legmagasabb (46 %), jelentősen alacsonyabb volt a 6. napos méréseknél (26 %), legalacsonyabb az 1 hónapos vizsgálat alkalmával volt (22 %), majd valamelyest újra emelkedett, 24 % volt a 6. hónapos és 28 % a 12. hónapos mérések alkalmával. A különböző vizsgálati periódusokban mért eltérő hatékonyság nagy valószínűséggel elsősorban a betegek compliance-ével függhet össze.

Tanulmányunkban megvizsgáltuk a nemkívánatos események (cardiovascularis halálozás, ismételt AICS, TIA vagy stroke kialakulása) előfordulása, illetve elő nem fordulása esetén a különböző gátlási tartományok gyakoriságát is. Eredményeink alapján a nemkívánatos eseményt elszenvedők között jelentősen (kb. 20 %-kal) magasabb a hatástalan gátlási tartomány előfordulása és teljes gátlást mindössze ezen betegek 6 %-ánál állapíthatunk meg. Az ismétlődő eseményt el nem szenvedők között lényegesen ritkábban fordult elő hatástalan és gyakrabban teljes gátlási tartomány. Bár jelen vizsgálatunkat viszonylag alacsony betegszámú populációban végeztük, eredményeink utalhatnak a laboratóriumiilag mért hatékonyság és a klinikai események előfordulási gyakorisága közötti összefüggésre.

Összehasonlítva az AICS-os betegek felvételükkor mért és az egészséges, kontroll személyek haemorreológiai paramétereit az összes mért rheológiai paraméter szignifikánsan ($p < 0,01-0,001$) rosszabb volt a betegekben, mint a kontroll személyekben. Az AICS-s betegekben mért szignifikánsan magasabb vörösvérsejt aggregációt magyarázhatja a magasabb fibrinogén koncentráció. A vörösvérsejt aggregatio mellett a vörösvérsejt rigiditást is fokozottnak találunk az AICS-os betegekben a kontroll személyekhez viszonyítva. Mindazon elváltozások tovább csökkenthetik a coronaria vérkeringést az atheroscleroticus leaasio által szűkített területen.

Megvizsgáltuk az AICS-s betegek haemorreológiai paramétereinek alakulását a vizsgálati periódusban. A teljes vér viszkozitás mértés minden értéke, míg a haematocrit esetén a 6. nap kivételével minden érték szignifikánsan ($p < 0,001$) magasabb volt a betegekben, mint a kontroll személyekben. A kórházi szakban mindkét paraméter csökkent, majd az elbocsátást követően emelkedett és meghaladta a felvételnél mért értékeket. Hasonlóan együtt változott a fibrinogén koncentráció és a plazma viszkozitás: a kórházi szakban folyamatosan emelkedést mutattak, majd az elbocsátást követően értékük csökkent, de a kontroll csoport értékeit továbbra is szignifikánsan ($p < 0,001$) meghaladták. A vörösvérsejt aggregatio a kórházi szakban és az egyéves mérés alkalmával ($p < 0,05-0,01$), míg a vörösvérsejt deformabilitás a teljes vizsgálati periódusban szignifikánsan ($p < 0,001$) rosszabb volt, mint a kontroll csoport hasonló értékei. A kórházi szakban – valószínűleg az akut fázis reakció következtében - a fibrinogén koncentráció szignifikánsan emelkedett a felvételi értékekhez képest, mely magával vonja a plazma viszkozitás emelkedését is. Mivel a fibrinogénnek központi szerepe van a thrombocytá és a vörösvérsejt aggregációban, illetve a plazma és teljes vér viszkozitás egyik fő meghatározója, ezért emelkedése megdöbbentő egy recurrens akut coronaria esemény valószínűségét. Az utánkövetési időszak eredményei közül fokozott figyelmet érdemel a haematocrit és vele együtt a vér viszkozitásának emelkedése, melynek pontos mechanizmusa nem ismert, azonban szintén hozzájárulhatnak egy újabb coronaria esemény kialakulásához.

5. A THROMBOCYTA AGGREGATIO GÁTLÓ TERÁPIA HATEKONYSÁGÁNAK ÉS A HAEMORHEOLOGIAI PARAMÉTEREK VIZSGÁLATA AGYÉRBETEGEKBE

A thrombocytá aggregatio gátló terápia az akut cerebrovascularis kórképek megelőzésénél is (hasonlóan a cardiovascularis betegségekhez) alapvető része. Bár az ASA rezisztencia a cerebrovascularis betegeket is érinti, az ASA dózisának emelésével a gastrointestinális mellékhatások mellett számolni kell a haemorrhagias stroke kialakulásának fokozott kockázatával is. Ezért, a megfelelő prevenció elérése és a súlyos mellékhatások elkerülése érdekében kiemelt jelentőségű lehet a thrombocytá aggregatio gátló terápia egyénre szabott beállításának.

Az ischaemiás cerebrovascularis betegségekben a haemodinamikai tényezők mellett a haemorreológiai faktorok is alapvető jelentőséggel bírnak. A macrocirculációs zavarok mellett az esetek kb. harmadában a microcirculatio területén is lejátszódhatnak kóros

folymatok, az agyi vérkeringés zavarának speciális formáit (lacunaris infarctus) okozva. A krónikusan észlelhető haemorreológiai eltérések pedig újabb cardio- és cerebrovascularis események fellépésére hajlamosítanak.

5.1 Betegek és módszerek

Betegek:

Vizsgálatunk során 297 krónikus fizisú (legalább 3 hónappal a stroke vagy TIA kialakulása után) ischaemiás cerebrovascularis beteg (61±8 év; 173 férfi és 124 nő) adatait dolgoztuk fel. Az agyértbetegség diagnózisát a klinikai kép és a képalkotó vizsgálatok (CT, MRD) eredménye alapján állítottuk fel. A kontroll csoportba 68 egyén tartozott (30 férfi és 38 nő; 36±6 év), anamnézisében jelentős cardiovascularis rizikófaktor nem szerepelt. A cerebrovascularis betegek közül megelőző tranzis ischaemiás attack 78 betegnél, krónikus cerebrális infarctus 219 betegnél fordult elő.

Betegeink többsége a szekunder preventív kezelés során rutinszerűen használt thrombocytá aggregatio gátló terápiát kapta. A betegek nagy része, kb. 70 %-uk kis dózisu (napi 100-200 mg) ASA-t szedett, kisebb részük, kb. 20 % napi 500 mg ticlopidint kapott és kb. a betegek 10 %-a orális anticoagulans kezelésben részesült cardiogen embólia forrás miatt. 260 beteg szedett neuroprotektív szereket, pentoxiphyllint, piracetamot vagy vinpocetint.

Thrombocytá aggregatio gátlás vizsgálata és haemorreológiai vizsgálatok:

A mérések az előzőekben már leírt módon és módszerekkel történtek.

A laboratóriumi vizsgálatokat valamennyi betegnél standardizált körülmények között, éhgyomorra, fél liter cukormentes folyadék elfogyasztása után végeztük el, a vért cubitalis vénából vettük.

A thrombocytá aggregatio gátló terápia hatékonyságát Born-féle turbidimetria elven működő Carat TX-4 (Carat Diagnosztika Kft., Magyarország) négycsatornás thrombocytá aggregometriával végeztük. A haematocrit meghatározása microhaematocrit centrifügával (Hemofüge, Heraeus Instr., Németország) történt, a fibrinogén koncentráció méréséhez Clauss módszert használtunk. A viszkozitás méréseket Hevimet 40 capillaris viszkoziméteren (Hemorex Kft., Magyarország) végeztük. A vörtsversejt aggregatio mérés Myrene MA-1 aggregometriával (Myrene GmbH, Németország) történt. A vörtsversejt deformabilitás meghatározáshoz Carat-1 filtrométert használtunk (CARAT Kft., Magyarország).

5.2 Eredmények

A kis dózisu (napi 100-200 mg) ASA-t szedők közel harmadánál laboratóriumiilag hatástalan volt az alkalmazott thrombocytá aggregatio gátló terápia, ugyanez az arány a ticlopidint (napi 500 mg) szedők esetén jellemősen kisebb volt, de így is a betegek több mint 20 %-át érintette. Teljes gátlást az ASA szedők mindössze negyedénél tudtunk megállapítani, ugyanez a ticlopidin terápiában részesülőknel majdnem duplája, 48 % volt.

A cerebrovascularis betegeknel az összes mért rheológiai paraméter szignifikánsan rosszabb volt, mint a kontroll csoport hasonló értékei. A legkifejezettebb eltéréseket a macrohológiai paramétereknel, a haematocritnál, a fibrinogénnel, a plazma és a teljes vér viszkozitásnál találtuk.

A thrombocytá aggregatio gátló terápia egyőntre szabott beállításával a lehető legkevesebb súlyos mellékhatás mellett érhető el a maximális prevenció. A kóros rheológiai viszonyok az újabb stroke fellépésének valószínűségét növelik, korrigálásuk egyrészt a beteg életvitelének megváltoztatásával, valamint a beteg számára legoptimálisabb gyógyszeres kezeléssel biztosítható. A krónikus agyértbetegek rendszeres haemorreológiai vizsgálata elősegíti az aktuálisan alkalmazott preventív gyógyszeres kezelés hatékonyságának megítélését, szükség szerint annak módosítását vagy kiegészítését indikálja.

6. CEREBROVASCULARIS TÁMADÁSPONTÚ GYÓGSZEREK SZABADGYÓK-FOGÓ HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA

Elsődleges hatásuk mellett számos gyógyszer vagy metabolit is rendelkezik scavenger aktivitással, mely további terápiás hasznot jelenhet a mindennapi gyakorlatban. Ezért a klinikumban használt cerebrovascularis gyógyszerek antioxidáns tulajdonságának kimutatása terápiás koncepcióval járhat, főleg azokban a betegségekben, amelyekben a szabad gyökök jelentős szereppel bírnak, mint pl. az ischaemia-reperfúzió okozta központi idegrendszeri károsodás.

6.2 Módszerek

Minták előkészítése:

Egészséges önkéntesektől (10-10 vérninta), perifériás vénából 30 ml vénás vért vettünk Na-heparin tartalmú csövekbe Vacutainer rendszerrel. A vérmintákat 2500g-n 10 percig centrifügáltuk, majd a felülúszó elvárolását követően a vörtsversejt szuszpenziót két alkalommal foszfát pufferben mostuk. Az utolsó centrifügálást követően a felülúszót

eltávolítottuk, a vörösvérsejteket reszuszpendáltuk PBS pufferben, majd a haematocritot 20%-ra állítottuk be. Az oxidatív stressz kiváltásához 1 mM PMS-t használtunk, a mintákat folyamatosan keverés mellett 37°C-on 120 percig inkubáltuk. A gyógyszeresen kezelt minták esetében az inkubációs médium egy cerebrovascularis gyógyszert is tartalmazott különböző koncentrációkban. A kontroll minták sem PMS-t, sem pedig gyógyszert nem tartalmaztak. Az inkubációt követően a mintákat ismételen centrifugáltuk, majd a felülúszó eltávolítását követően a haematocritot PBS pufferrel 10%-ra állítottuk be. Meghatározzuk a vörösvérsejt szuszpenzió filterabilitását, illetve az inkubációs médium felülúszójának kálium koncentrációját is.

Vizsgált gyógyszerek:

Tanulmányunkban három széles körben elterjedt, cerebrovascularis támadáspontú, keringésvitató szer antioxidáns hatását vizsgáltuk a terápiás szérum koncentrációjuknak megfelelő dózisban (pentoxiphyllin 0,5 µM, piracetam 50 µM, vimpocetin 0,05 µM), annak tízszeres és százszoros mennyiségében és hasonlítottuk az ismert antioxidáns, a Trolox (az E-vitamin vízoldékony formája) terápiás szérum koncentrációban (2 µM) tapasztalható antioxidáns hatásához.

A pentoxiphyllint, a piracetamot és a Troloxot a Sigma-Aldrich Rt.-től, a vimpocetint a Richter Gedeon Rt.-től szereztük be.

A vörösvérsejti filtráció mérése:

A filtrációs méréseket St. George elven működő Carat FT-1 filterométerrel (CARAT Kft., Magyarország) végeztük a korábban már ismertetett módon. Az eredményeket a PMS indukálta RCTT emelkedés preventíójának százalékában kifejezett értékben adtuk meg:

$$(RCTT_{PMS} - RCTT_{PMS+gyógyszer}) / (RCTT_{PMS} - RCTT_{kontrol}) \times 100.$$

Kálium koncentráció meghatározása:

A filtrációs mérések mellett megvizsgáltuk a sejtekből történő kálium kiáramlást is. A kálium koncentrációt OMSZÓV OE 851 (OMSZÓV, Magyarország) digitális lángfotométerrel határozzuk meg. Eredményeinket a PMS indukálta kálium kiáramlás preventíójának százalékában kifejezett értékben adtuk meg:

$$(K^+_{PMS} - K^+_{PMS+gyógyszer}) / (K^+_{PMS} - K^+_{kontrol}) \times 100.$$

6.3 Eredmények

Az oxidatív stressz hatására a vörösvérsejtek rigiditása jelentős mértékben fokozódott, filterhatóságuk csökkent, az RCTT szignifikánsan ($p < 0,001$) megnőtt. A sejtmembrán

károsodása következtében kálium áramlott ki a sejtekből, a felülúszó kálium koncentrációja szignifikánsan ($p < 0,001$) megemelkedett.

A pentoxiphyllin szignifikáns ($p < 0,05$) antioxidáns kapacitást csak százszoros szérum koncentráció mellett mutatott, melyet a klinikai gyakorlatban nem lehet elérni. A piracetam tízszeres szérum koncentráció mellett fejtett ki szignifikáns protektív hatást ($p < 0,01$), és ez a koncentráció emelésevel fokozódott ($p < 0,001$). Azonban a szemek az agyszövetben történő kumulálódása következtében lehetséges, hogy a KIR területén - átlagos terápiás szérumkoncentrációt alkalmazva is - képes lehet e kedvező hatást kifejteni. A vimpocetin már szérum koncentrációt alkalmazva is szignifikáns ($p < 0,01$), kb. 20 %-os protektív, antioxidáns sajátossággal rendelkezik, ez a hatás a koncentráció emelésével tovább nőtt, és az alkalmazott legmagasabb koncentráció mellett volt a legnagyobb ($p < 0,001$). A referencia szerként használt, ismert antioxidáns E-vitamin szignifikáns ($p < 0,01$) scavenger aktivitással rendelkezik, melyet a vimpocetin terápiás koncentrációban is megkézeltett.

A vizsgált gyógyszerek antioxidáns kapacitását a kálium kiáramlás preventíójának mértékében vizsgálva is az előzőhöz hasonló eredményeket kaptunk.

7. KÖVETKEZTETÉSEK

1. A von Willebrand faktor az endothelium diszfunkció jó markerének bizonyult. Az egészséges kontroll személyekhez viszonyítva valamennyi vascularis körképben magasabb a von Willebrand faktor aktivitás, mely az endothelium diszfunkcióval és a kifejlődő atherosclerosisral függhet össze. A krónikus betegségekre képest az akut körképekben mért szignifikánsan magasabb von Willebrand faktor aktivitás utalhat a nagyobb fokú endothelkárosodásra, illetve a thrombocytia adhesio és aggregatio fokozása révén összefüggésben lehet az akut vascularis események kialakulásával. Az atorvasztatin a lipidparaméterek mellett javította az endothel funkciót is, mely eredmény továbbbi magyarázatot adhat a statinok cardiovascularis mortalitására gyakorolt kedvező hatásához. A von Willebrand faktor aktivitás ruinszerű mértékének az endothel diszfunkció markerként klinikai jelentősége lehet, mivel viszonylag egyszerű laboratóriumi módszer segítségével hozzájárulhat a vascularis betegségek diagnózisához és a körkép progressziójának indikátora lehet.

2. Az AICS-s betegeknel alkalmazott thrombocytra aggregatio gátló terápia hatékonyságát vizsgálva megállapíthatjuk, hogy a laboratóriumiilag mért effektivitás a betegek jelentős részénél nem megfelelő. Vizsgálatunk összefüggést vetett fel a nemkrivánatos cardiovascularis események előfordulása és a laboratóriumiilag mérhető hatékonyság között. A kapott eredmények hangsúlyozzák a rendszeres ellenőrzés és az egyénileg beállított terápia szűkségességét. A hatástalan terápia aránya valószínűleg csökkenthető az ASA dózisának emelésével, thienopyridinek vagy kombináció alkalmazásával és a betegek compliance-ének javításával. A betegeknel tapasztalt kóros rheológiai viszonyok hozzájárulhatnak az akut esemény kifejlődéséhez; a kórházi szakban, illetve az utánkövetés során tapasztalt további romlásuk pedig elősegítheti egy ismételt esemény kialakulását. Eredményeink tehát felhívják a figyelmet a megfelelően ellenőrzött szekunder prevenció jelentőségére és az elbocsátási követően is meglévő rheológiai rizikóra.

3. Hasonlóan az AICS-s betegekhez, a krónikus agyértbetegeknel alkalmazott thrombocytra aggregatio gátló terápiát is hatástalannak találunk az esetek jelentős részében. Ennek egyéne szabott beállításával javítható lehet a szekunder prevenció hatékonysága és csökkenthető lehet a súlyos mellékhatások előfordulási gyakorisága. A betegeknel tapasztalt kóros rheológiai viszonyok tovább rontják a cerebrális perfúziót, ezért növelik az újabb stroke fellépésének valószínűségét.

4. In vitro rheológiai tanulmányunkban kimutattuk, hogy a vizsgált cerebrovascularis gyógyszerek közül a vimpocetin rendelkezett jelentős, míg a piracetam még klinikailag értékelhető antioxidáns hatással. Figyelembe véve a szabad gyökök kóros szerepét számos cerebrovascularis betegség pathogenesisében és/vagy progressziójában, a kapott eredmény rávilágíthat e széles körben elterjedt gyógyszerek használatának további lehetséges előnyeire.

Eredményeink alapján tehát a jelentős morbiditási és mortalitási tényező jelentő vascularis kórképek diagnózisában, terápiájában, primer és szekunder prevenciójában fontos szerepe lehet az endotél diszfunkció korai kimutatásának és kezelésének, a thrombocytra aggregatio hatékony gátlásának, a vér áramlási tulajdonságai javításának és a szabad gyökök közömbösítésének.

A SZERZŐ PUBLIKÁCIÓI

I. Könyvfejezet:

KÉSMÁRKY G., HORVÁTH B. és TÓTH K. A haemorreológiai tényezők szerepe az atherosclerosis kialakulásában. In: Atherosclerosis. Ed: Császár. nyomtatásban, 2003.

II. Teljes közlemények

1. MARTON, ZS., KESMÁRKY, G., VEKASI, J., CSER, A., RUSSAI, R., HORVATH, B. and TOTTH, K. Red blood cell aggregation measurements in whole blood and fibrinogen solutions by different methods. Clin. Hemorheol. Microcirc., 24, 75-83, 2001.

2. MARTON, ZS., HALMOSI, R., HORVATH, B., ALEXY, T., KESMÁRKY, G., VEKASI, J., BATTYANYI, I., HIDEG, K. and TOTTH, K. Scavenger effect of experimental and clinically used cardiovascular drugs. J. Cardiovasc. Pharmacol., 38, 745-753, 2001.

3. HORVÁTH B., MÁRTON ZS., HALMOSI R., ALEXY T., SZAPÁRY L., VEKASI J., BIRÓ ZS., HABON T., KÉSMÁRKY G. és TÓTH K. Cerebrovascularis támadáspontú gyógyszerek szabad gyökfógó hatásának vizsgálata. Orv. Hetilap, 142, 13-17, 2002.

4. HORVATH, B., MARTON, ZS., HALMOSI, R., ALEXY, T., SZAPARY, L., VEKASI, J., BIRO, ZS., HABON, T., KESMÁRKY, G. and TOTTH, K. In vitro antioxidáns properties of pentoxifylline, piracetam and vimpocetine. Clin. Neuropharmacol., 25, 37-42, 2002.

5. MÁRTON ZS., HALMOSI R., HORVÁTH B., ALEXY T., KÉSMÁRKY G., VEKASI J., BATTYANYI I., HIDEG K. és TÓTH K. Kísérleti stádiumban lévő és a klinikai gyakorlatban használt kardiovaszkuláris gyógyszerek antioxidáns hatásának vizsgálata. Card. Hung., 32, 63-69, 2002.

6. SZAPÁRY L., HORVÁTH B., MÁRTON ZS., ALEXY T., KÉSMÁRKY G., SZÓTS M., PUSCH G., GAÁL V., PÁLFI A., KOLTAI K., JURCSKAY I., TÓTH K. A krónikus ischaemiás agyértbetegek haemorreológiai jellemzői. Agyértbetegek, 9, 2-7, 2003.

7. SZAPÁRY L., HORVÁTH B., MÁRTON ZS., ALEXY T., KÉSMÁRKY G., SZÓTS M., CZOPF J., TÓTH K. Vinpocetin hatása a krónikus agyértételek haemorrhológiai viszonyaira. *Orv. Hetilap*, 144, 973-978, 2003.
8. SZAPÁRY L., SZÓTS M., HORVÁTH B., MÁRTON ZS., ALEXY T., KÉSMÁRKY G., JURCSKAY I., NAGY F., GAÁL V. és TÓTH K. A kardiovaszkuláris rizikófaktorkor hatása az agyértételek haemorrhológiai viszonyaira. *Orv. Hetilap*, 144, 1085-1090, 2003.
9. SZAPÁRY L., CSALÓDI R., PUSCH G., HORVÁTH B., ALEXY T., MÁRTON ZS., KÉSMÁRKY G., SZÓTS M., KOLTAI K., TÓTH K. A trombocytáaggregáció-gátló kezelés hatékonyságának aggregometriás vizsgálata ischaemiás agyértételeknél. *Agyértételegek*, 9, 12-17, 2003.
10. 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 tromboocita aggregáció gátló kezelés hatékonyságának felmérése érbetegekben. *Kardiológus*, 2, 5-24, 2003.
11. HORVÁTH B., SZAPÁRY L., MÁRTON ZS., ALEXY T., KÉSMÁRKY G. and TOTH, K. Short-term effects of atorvastatin on hemorrheologic parameters, platelet aggregation and endothelium dysfunction in patients with hypercholesterolemia. (reviewed research letter) *Eur. Heart J.*, 25, 96, 2004.
12. HORVÁTH B., HEGEDŰS D., SZAPÁRY L., MÁRTON ZS., ALEXY T., KOLTAI K., GYEVNÁR ZS., JURCSKAY I., TÓTH K. és KÉSMÁRKY G. A von Willebrand faktornak, mint az endothelium diszfunkció markerének vizsgálata érbetegekben. *Orv. Hetilap*, 144, 2471-2476, 2003.
13. MÁRTON ZS., HORVÁTH B., ALEXY T., KÉSMÁRKY G., CZOPF L., HABON, T., KOVÁCS L., PAPP E., HALMOSI R., MEZEY B., ROTH E. and TOTH, K. Follow-up of hemorrheological parameters and platelet aggregation in patients with acute coronary syndromes. *Clin. Hemorrheol. Microcirc.*, 29, 81-94, 2003.
14. SZAPÁRY L., HORVÁTH B., MÁRTON ZS., ALEXY T., KÉSMÁRKY G., SZÓTS M., KOLTAI K., CZOPF J. and TOTH, K. Short term effect of low dose atorvastatin on hemorrheological parameters, platelet aggregation and endothelial function in cerebrovascular patients with dyslipidemia. *CNS Drugs*, in press, 2003.
15. SZAPÁRY L., HORVÁTH B., MÁRTON ZS., ALEXY T., DEMETER N., SZÓTS M., KLABUZAI A., KÉSMÁRKY G., JURCSKAY I., GAÁL V., CZOPF J. and TOTH, K. Hemorrheological disturbances in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Clin. Hemorrheol. Microcirc.*, accepted for publication.
16. ALEXY T., TOTH, A., MÁRTON ZS., HORVÁTH B., KOLTAI K., KÉSMÁRKY G., KALAI T., HIDEG, K., SUMEGI, B., TOTH, K. Inhibition of platelet aggregation by poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, accepted for publication.
17. HORVÁTH B., HEGEDŰS D., SZAPÁRY L., MÁRTON ZS., ALEXY T., KOLTAI K., CZOPF L., WITTMANN I., JURCSKAY I., TOTH, K. and KÉSMÁRKY G. Examination of von Willebrand factor activity and the effect of atorvastatin therapy on endothelial dysfunction in vascular diseases. *Clin. Cardiol.*, under publication.
18. MÁRTON ZS., HALMOSI R., ALEXY T., HORVÁTH B., TOTH, A., FEHÉR G., KOLTAI K., KÉSMÁRKY G., HABON, T., SUMEGI B., HIDEG, K. and TOTH, K. Hemorrheological methods in drug research. *Clin. Hemorrheol. Microcirc.*, under publication.

III. Cítlható abstractok

1. KÉSMÁRKY G., MÁRTON ZS., HORVÁTH B., JURCSKAY I., TÓTH K. és MÓZSIK GY. A szívrozom vérellátásának haemorrhológiai aspektusai. *XLVIII. Dunántúli Belgyógyász Vándorgyűlés*, 2001. június 14-16., Kaposvár, Magyar Belorv. Arch. Suppl. 2, 54, 67-68, 2001.
2. MÁRTON ZS., HORVÁTH B., KÉSMÁRKY G., NAGY B., PAPP E., CZOPF L., HABON T., KOVÁCS L., TÓTH K. és MÓZSIK GY. A haemorrhológiai faktorkor és a trombocytá-funkció mérésének jelentősége akut ischaemiás coronaria szindrómában. *XLVIII. Dunántúli Belgyógyász Vándorgyűlés*, 2001. június 14-16., Kaposvár, Magyar Belorv. Arch. Suppl. 2, 54, 70, 2001.

3. HORVÁTH B., MÁRTON ZS., ALEXY T., KÉSMÁRKY G., CZOPF L., HABON T., HALMOSI R., KOVÁCS L., PAPP E., SZABADOS E., JURCSKAY I. és TÓTH K. A thrombocytá aggregáció, a von Willebrand faktor aktiváció és a haemorreológiai paraméterek mérésének jelentősége acut ischaemiás coronaria szindrómában. Magyar Kardiológusok Társasága 2002. évi Tudományos Kongresszusa, 2002. április 30-május 3., Balatonfüred, Card. Hung. Suppl. 1, 32, 20, 2002.
4. MÁRTON ZS., HALMOSI R., ALEXY T., HORVÁTH B., KÉSMÁRKY G., HIDEG K. és TÓTH K. Kísérleti stádiumban lévő és klinikai gyakorlatban használt kardiovasculáris gyógyszerek gyóktógó hatásának vizsgálata. Magyar Kardiológusok Társasága 2002. évi Tudományos Kongresszusa, 2002. április 30-május 3., Balatonfüred, Card. Hung. Suppl. 1, 32, 71, 2002.
5. ALEXY T., MÁRTON ZS., HORVÁTH B., TROMPOS K., BABOCSAY E., KÉSMÁRKY G. és TÓTH K. Rutinszerűen alkalmazott thrombocytá aggregatio gátló gyógyszerek hatásvizsgálata. Magyar Kardiológusok Társasága 2002. évi Tudományos Kongresszusa, 2002. április 30-május 3., Balatonfüred, Card. Hung. Suppl. 1, 32, 77, 2002.
6. HORVÁTH B., MÁRTON ZS., KÉSMÁRKY G., ALEXY T., JURCSKAY I. and TÓTH K. The importance of hemorheological parameters and platelet aggregation in patients with acute coronary syndromes. XIVth World Congress of Cardiology, May 5-9, 2002, Sydney, Australia, J. Am. Coll. Cardiol., 39, Suppl. B, 125B, 2002.
7. MÁRTON ZS., HALMOSI R., HORVÁTH B., ALEXY T., KÉSMÁRKY G., HIDEG K. and TÓTH K. Antioxidant properties of H-2545 and other cardiovascular drugs. XIVth World Congress of Cardiology, May 5-9, 2002, Sydney, Australia, J. Am. Coll. Cardiol., 39, Suppl. B, 12B, 2002.
8. PAPP E., CZOPF L., HABON T., HALMOSI R., KOVÁCS L., HORVÁTH B., MÁRTON ZS., MELEGH B., TAHIN T., KOMÓCSI A., HORVÁTH I., TÓTH K. és MÓZSIK GY. Drog indukálta fiatalokri miokardiális infarktus. A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának XLIX. Vándorgyűlése, Nagykanizsa, 2002. június 13-15., Magyar Belorv. Arch. Suppl. 1, 55, 53, 2002.
9. KÉSMÁRKY G., MÁRTON ZS., HORVÁTH B., ALEXY T., HEGEDŰS D., CZOPF L., HABON T., KOVÁCS L., TÓTH K. és MÓZSIK GY. A hemorreológiai és artériás thrombosis rizikó felmérése acut ischaemiás coronaria-szindrómában. A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának XLIX. Vándorgyűlése, Nagykanizsa, 2002. június 13-15., Magyar Belorv. Arch. Suppl. 1, 55, 56-57, 2002.
10. TÓTH K., MÁRTON ZS., HORVÁTH B., ALEXY T., KÉSMÁRKY G. and JURCSKAY I. Hemorheological parameters in cardiovascular diseases. 4th International Congress of Pathophysiology, 2002. June 29-July 5, Budapest, Acta Phys. Hung., 89, 71, 2002.
11. SZAPARY L., HORVÁTH B., MÁRTON ZS., ALEXY T., DEMETER N., KLABUZAI A., JURCSKAY I., GAAL V., CZOPF J. and TÓTH K. Hemorheological disturbances in chronic phase cerebrovascular patients. 11th European Stroke Conference, May 29-June 1, 2002, Geneva, Switzerland, Cerebrovasc. Dis., 13 (Suppl. 3), 37, 2002.
12. SZAPARY L., HORVÁTH B., MÁRTON ZS., ALEXY T., SZOTS M., CSANODI R., KLABUZAI A., JURCSKAY I., CZOPF J. and TÓTH K. Effects of low dose acetyl salicylic acid (ASA) and ticlopidine on platelet aggregability in chronic phase ischaemic stroke patients. 11th European Stroke Conference, May 29-June 1, 2002, Geneva, Switzerland, Cerebrovasc. Dis., 13 (Suppl. 3), 19, 2002.
13. KÉSMÁRKY G., MÁRTON ZS., HORVÁTH B., ALEXY T., JURCSKAY I. and TÓTH K. Hemorheology, thrombosis and endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. 11th International Congress of Biotheology and 4th International Conference on Clinical Hemorheology, September 22-26, 2002, Antalya, Turkey, Biotheology, 39, 605, 2002.
14. HORVÁTH B., MÁRTON ZS., ALEXY T., KÉSMÁRKY G., JURCSKAY I. and TÓTH K. Hemorheological parameters, von Willebrand factor activity and platelet aggregation in acute coronary syndromes. 11th International Congress of Biotheology and 4th International Conference on Clinical Hemorheology, September 22-26, 2002, Antalya, Turkey, Biotheology, 39, 606, 2002.

15. SZAPARY L., HORVÁTH B., MÁRTON ZS., ALEXY T., KESMÁRKY G., SZOTS M., JURCSKAY I., CZOPF J. and TÓTH K. Hemorheological disturbances and platelet aggregation in patients with chronic cerebrovascular diseases. 11th International Congress of Biotheology and 4th International Conference on Clinical Hemorheology, September 22-26, 2002, Antalya, Turkey, Biotheology, 39, 606, 2002.
16. ALEXY T., MÁRTON ZS., HALMOSI R., HORVÁTH B., KESMÁRKY G., HIDEG K. and TÓTH K. Examination of the antioxidant properties of cardio- and cerebrovascular drugs in an in vitro rheological model. 11th International Congress of Biotheology and 4th International Conference on Clinical Hemorheology, September 22-26, 2002, Antalya, Turkey, Biotheology, 39, 607, 2002.
17. KÉSMÁRKY G., HORVÁTH B., HEGEDŰS D., ALEXY T., MÁRTON ZS., SZAPÁRY L., JURCSKAY I. és 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., 55, 80, 2002.
18. SZAPARY L., SZOTS M., HORVÁTH B., MÁRTON ZS., ALEXY T., KESMÁRKY G., KLABUZAI A., JURCSKAY I., CZOPF J. and TÓTH K. The effects of cardiovascular risk factors on hemorheological parameters in patients with chronic cerebrovascular diseases. 6th Congress of European Federation of Neurological Societies, October 26-29, 2002, Vienna, Eur. J. Neurol., 9 (Suppl. 2), 169, 2002.
19. KÉSMÁRKY G., MÁRTON ZS., HORVÁTH B., ALEXY T., KOLTAI K., FEHÉR G. és TÓTH K. A trombocita aggregáció-gátló kezelés hatékonyságának felmérése érbetegekben. Magyar Kardiológusok Társasága 2003. évi Tudományos Kongresszusa, 2003. május 14-17., Balatonfüred. Card. Hung. Suppl. 2, 33, 8, 2003.
20. HORVÁTH B., HEGEDŰS D., KÉSMÁRKY G., SZAPÁRY L., MÁRTON ZS., ALEXY T., JURCSKAY I., KOLTAI K., GYEVNÁR ZS. és TÓTH K. A von Willebrand faktor vizsgálata és befolyásolásának lehetősége atorvasztatin terápiaival érbetegekben. Magyar Kardiológusok Társasága 2003. évi Tudományos Kongresszusa, 2003. május 14-17., Balatonfüred. Card. Hung. Suppl. 2, 33, 9, 2003.
21. ALEXY T., TÓTH A., MÁRTON ZS., HORVÁTH B., KOLTAI K., PÁLFI A., KÉSMÁRKY G., HIDEG K., SÜMEGI B. és TÓTH K. Poli(ADP-ribose) polimeráz gátlók trombocita aggregáció gátló hatásának vizsgálata. Magyar Kardiológusok Társasága 2003. évi Tudományos Kongresszusa, 2003. május 14-17., Balatonfüred. Card. Hung. Suppl. 2, 33, 63, 2003.
22. HORVÁTH B., HEGEDŰS D., KÉSMÁRKY G., SZAPÁRY L., MÁRTON ZS., ALEXY T., JURCSKAY I., KOLTAI K., GYEVNÁR ZS. és TÓTH K. A von Willebrand faktor vizsgálata és befolyásolásának lehetősége atorvasztatin terápiaival érbetegekben. A Magyar Belgyógyász Társaság 50. Nagygyűlése, Pécs, 2003. június 26-28., Magyar Belorv. Arch., Suppl. 2, 56, 58-59, 2003.
23. 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 érbetegekben. A Magyar Belgyógyász Társaság 50. Nagygyűlése, Pécs, 2003. június 26-28., Magyar Belorv. Arch., Suppl. 3/2, 56, 31, 2003.
24. KESMÁRKY G., ALEXY T., HORVÁTH B., MÁRTON ZS., KOLTAI K., SZAPARY L., and TÓTH K. Efficiency of antiplatelet therapy in vascular patients. Congress of the European Society of Cardiology, 30 August-3 September, 2003, Vienna, Austria, Eur. Heart J., Suppl. 1, 24, 370, 2003.
25. MÁRTON ZS., HALMOSI R., HORVÁTH B., ALEXY T., KESMÁRKY G., HIDEG K., TÓTH K. Antioxidant properties of H-2545 and other cardiovascular drugs. IVth International Symposium on Myocardial Cytoprotection: From basic science to clinical perspectives, September 25-27, 2003, Pécs, Hungary, Exp. Clin. Cardiol., 8, 44, 2003.
26. TÓTH A., ALEXY T., MÁRTON ZS., HORVÁTH B., KOLTAI K., PÁLFI A., KESMÁRKY G., KALAI T., HIDEG K., SÜMEGI B., TÓTH K. Inhibition of platelet aggregation by poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors. IVth International Symposium on Myocardial Cytoprotection: From basic science to clinical perspectives, September 25-27, 2003, Pécs, Hungary, Exp. Clin. Cardiol., 8, 50, 2003.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Vizsgálatainkat a PTE ÁOK I.sz. Belgyógyászati Klinika Haemorheologiai Laboratóriumában végeztük.

Köszönetet szeretnék mondani program- és témavezetőmnek, Dr. Tóth Kálmán professzornak, aki lehetőséget adott kutatásaim végrehajtásához és egész munkám során támogatott, segítséggel és hasznos tanácsokkal látott el.

Köszönettel tartozom Dr. Késmárky Gábornak, aki a Haemorheologiai Laboratórium vezetőjeként irányította, felügyelte és segítette munkámat.

A statisztikai elemzésekben nyújtott segítségért hálával tartozom Dr. Juricskay Istvánnak, míg munkám klinikai részének lebonyolításában Dr. Czopf Lászlótól, Dr. Habon Tamástól, Dr. Kovács Lászlótól és Dr. Papp Elődtől kaptam a legtöbb segítséget. A neurológiai témájú vizsgálatokban nyújtott segítségéért Dr. Szapáry Lászlónak tartozom köszönettel.

A mérések kivitelezésében nagyon sok segítséget kaptam munkatársaimtól, Dr. Márton Zsolttól, Dr. Alexy Tamástól, Dr. Koltai Katalintól és Dr. Hegedüs Dalmától. Köszönettel tartozom a sok technikai segítségért Nagy Lászlóné és Pavlikné Rigler Klára asszisztensnőknek és az I.sz. Belgyógyászati Klinika Kardiológiai Osztály nővéreinek.

Végül köszönettel tartozom szüleimnek, akik végig mellettem álltak és támogattak.